

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock

Komm. Direktor: PD Dr. med. Gunther Klautke

Themenvergebender Hochschullehrer: Prof. Dr. med. Rainer Fietkau

Das Endometriumkarzinom:

Eine retrospektive Analyse der Prognosefaktoren und Therapieergebnisse
an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universität Rostock
von 1994 bis 2000

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von Beate Wilhelmsen

urn:nbn:de:gbv:28-diss2009-0203-2

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Rainer Fietkau; Universitätsklinikum Erlangen
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Flentje; Universitätsklinikum Würzburg
3. Gutachter: PD Dr. med. Toralf Reimer; Universitäts- Frauenklinik am Klinikum
Südstadt Rostock

Datum der Einreichung: 15. Februar 2009

Datum der Verteidigung: 03. November 2009

Inhaltsverzeichnis

	Seitenzahl
<i>1. Einleitung</i>	5
1.1. Epidemiologie	5
1.2. Ätiologie	6
1.3. Standardtherapien	6
1.4. Zielstellung	8
 <i>2. Patienten und Methoden</i>	 9
2.1. Patienten	9
2.2. Patientengruppen	11
2.2.1. Operierte Patienten	12
2.2.2. Nicht operierte Patienten	14
2.3. Therapie	15
2.3.1. Operation	15
2.3.2. Brachytherapie im „high-dose-rate“ Afterloading- Verfahren (AI- KT)	16
2.3.3. Teletherapie	18
2.4. Nebenwirkungen	19
2.5. Statistische Methoden	20
 <i>3. Ergebnisse</i>	 21
3.1. Todesursachen und Überlebensraten des Gesamtkollektivs	21
3.2. Remissionsraten	22
3.3. Einfluss verschiedener Prognosefaktoren auf die Überlebensrate	24
3.3.1. Alter	24
3.3.2. Histologie	27
3.3.3. Histopathologischer Malignitätsgrad (Grading)	30
3.3.4. Tumorstadium (Staging)	34
3.3.5. Infiltrationstiefe	38
3.3.6. Tumorgröße	40
3.3.7. Blut- und Lymphbahninvasion	41
3.3.8. Peritonealzytologie	42
3.4. Einfluss der Therapie	43
3.4.1. Radiotherapie	45

3.4.1.1.	Bestrahlungsdosen bei kombinierter Brachy- und Perkutanbestrahlung	45
3.4.1.2.	Therapiekomplicationen	47
3.5.	Rezidivverhalten	49
3.6.	Cox- Regressions- Analyse	53
4.	<i>Diskussion</i>	55
4.1.	Patientencharakteristika	55
4.2.	Überlebensraten	56
4.3.	Überleben und Patientencharakteristika- Prognostische Faktoren	57
4.3.1.	FIGO- Stadium	58
4.3.2.	Tumorgröße	59
4.3.3.	Differenzierungsgrad	61
4.3.4.	Myometrane Infiltrationstiefe	62
4.3.5.	Lymphknoten	64
4.3.6.	Lymphbahn- und/ oder Blutgefäßeinbruch	65
4.3.7.	Peritonealzytologie	66
4.3.8.	Alter	67
4.3.9.	Histologie	67
4.4.	Überleben und Therapie	69
4.4.1.	Operation	69
4.4.2.	Postoperative Strahlentherapie	70
4.4.3.	Definitive Strahlentherapie	74
4.5.	Therapiekomplicationen	76
4.6.	Überleben und Rezidive	79
4.6.1.	Rezidive bei postoperativer Bestrahlung	79
4.6.2.	Rezidive bei definitiver Bestrahlung	82
5.	<i>Zusammenfassung</i>	84
6.	<i>Thesen</i>	87
7.	<i>Literaturverzeichnis</i>	90
8.	<i>Abkürzungen</i>	100
9.	<i>Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen</i>	101

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Das Endometriumkarzinom des Corpus uteri ist mit einem Anteil von 30-40 % die häufigste maligne Erkrankung des Genitaltraktes der Frau. 97% aller bösartigen Veränderungen des Uterus gehen von den drüsigen Anteilen des Endometriums aus (110).

Die Inzidenz stieg in den letzten Jahrzehnten um etwa 40% an. Die auf den Daten des Krebsregisters Saarland basierende Inzidenzschätzung geht von ca. 11 500 Neuerkrankungen pro Jahr aus. Im Jahr 2000 betrug sie 26,68 / 100 000¹ (125).

Durch das häufigere Vorkommen gewinnt das Endometriumkarzinom zunehmend an diagnostischer und therapeutischer Bedeutung. Weiterhin zeigen Vergleiche der Inzidenzraten verschiedener Länder eine vermehrte Expression in den industrialisierten Nationen (38, 41).

Weiterhin stellt dieser Tumor überwiegend eine Erkrankung des höheren Alters dar, mit steigendem Risiko bei zunehmendem Alter. Der Häufigkeitsgipfel liegt bei etwa 60-65 Jahren (91, 133).

Ca. 75% der Endometriumkarzinome des Corpus uteri werden in der Regel aufgrund des Kardinalsymptoms, der uterinen, meist postmenopausalen Blutung, relativ früh im Stadium I der FIGO- Klassifikation (1988) diagnostiziert (104). Zu diesem Zeitpunkt ist die Mehrzahl der Tumoren noch auf das Endometrium beschränkt. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Blutung in der Postmenopause durch ein Karzinom verursacht ist, beträgt 10% und weist ebenfalls eine Altersabhängigkeit auf (91). Bei geschlechtsreifen Frauen äußert sich die Blutung als Hypermenorrhoe, Menorrhagie, Metrorrhagie oder Zusatzblutung.

Dank intensiver Bemühungen und Weiterentwicklungen in Diagnostik und Therapie ist die Prognose, gemessen an der 5- Jahres- Überlebensrate, für alle Stadien des Endometriumkarzinoms als günstig zu bewerten. So werden in der Literatur derzeit 5- Jahres- Überlebensraten zwischen 98% und 44% angegeben, abhängig von dem jeweiligen Tumorstadium und der resultierenden Therapieform (1, 19, 22, 26, 55, 116).

¹ Die rohe Inzidenz gibt die Anzahl von Neuerkrankungen an, die in einem bestimmten Zeitintervall in einer definierten Bevölkerung auftreten (125).

1.2. Ätiologie

Für das Endometriumkarzinom sind verschiedene Risikofaktoren untersucht und bestätigt worden. Die Mehrzahl der Patientinnen zeigt in signifikanter Weise verschiedene Begleiterkrankungen, wie die Trias aus Adipositas, arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus (105, 110). Weiterhin tritt das Karzinom überwiegend bei kinderlosen Frauen auf.

Als begünstigende Faktoren gelten solche, die eine langandauernde und möglicherweise auch erhöhte Östrogeneinwirkung am Endometrium begünstigen. Daher sind sowohl eine Verlängerung der Geschlechtsreife mit früher Menarche und später Menopause, Adipositas in der Postmenopause mit erhöhter endogener Östrogeneinwirkung, Zyklusstörungen mit wiederholt anovulatorischen Zyklen als auch das gleichzeitige Auftreten eines östrogenproduzierenden Ovarialtumors als weitere Risikofaktoren zu werten (19, 116).

Allgemein akzeptiert ist, dass eine alleinige Östrogensubstitution in der Postmenopause zu einer Risikoerhöhung für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms führt (8). Gestagene stellen offenbar einen Schutzeffekt dar (110). Dieser ist vermutlich durch den antiöstrogenen Effekt der Gestagene an der Endometriumzelle bedingt. Die Östrogensubstitutionstherapie in der Peri- und Postmenopause wird daher heute ausschließlich in Kombination mit Gestagenen durchgeführt.

Als echte Präkanzerose gilt die adenomatöse Hyperplasie mit Atypien, die sich in etwa 30% zu Karzinomen weiter entwickelt (115).

Des Weiteren gilt das Vorhandensein eines Uterus myomatosus als potentieller Risikofaktor. Ungeklärt ist, ob es ein erbliches Risiko für die Ausbildung eines solchen Karzinoms gibt.

1.3. Standardtherapien

Für die Behandlung des häufigsten Genitalkarzinoms der Frau werden überwiegend operative, strahlentherapeutische sowie in einigen Fällen hormonale Therapiemaßnahmen eingesetzt.

Es besteht heute kein Zweifel darüber, dass beim Endometriumkarzinom der operativen Behandlung der Vorzug zu geben ist. Die Heilungsergebnisse einer reinen Strahlentherapie liegen bei vergleichbaren Stadien um 10- 20% unter den Ergebnissen eines operativen bzw. operativ- radiologischen Vorgehens (8, 41, 69, 71). Die primäre Strahlentherapie ist heute nur noch bei allgemeiner klinischer oder lokaler Inoperabilität in Betracht zu ziehen.

Die Wahl des jeweiligen Therapiemodus richtet sich nach dem vorliegenden Tumorstadium, gemäß der pathologisch- anatomischen Stadieneinteilung [FIGO-Klassifikation ,1988 (51)].

Bei der Mehrzahl der allgemein und lokal operablen Patientinnen sollte die abdominale Hysterektomie mit beidseitiger Adnektomie die Grundlage der Behandlung darstellen (8, 105, 116). Die abdominale Operation hat dabei den Vorteil, dass die Lymphabflusswege im kleinen Becken und paraaortal beurteilt werden können, die mechanische Alteration des karzinombefallenen Uterus geringer ist und Spülzytologie aus dem Douglas- Raum gewonnen werden kann, um so zur Klärung der Frage der peritonealen Aussaat des Tumors beizutragen (69, 115, 116). In Ausnahmefällen ist bei adipösen Patientinnen mit hohem internistischem Risiko die vaginale Operation gerechtfertigt, da sie einen weniger belastenden operativen Eingriff bei den zumeist alten Patientinnen darstellt (12, 14, 41, 83, 119). In Abhängigkeit von der vorliegenden Tumordinfiltrationstiefe (ab tiefer Myometriuminfiltration, Stadium Ic), dem histologischen Subtyp (serös-papillär, klarzellig, adenosquamös) und dem Differenzierungsgrad (ab G2- G3) sollte schon im Stadium I eine pelvine und ggf. auch paraaortale Lymphadenektomie angeschlossen werden, da bei diesen Patientinnen vermehrt mit einer Lymphknotenbeteiligung gerechnet werden muß (105, 116).

Im Einzelfall jedoch richtet sich die Entscheidung zur Lymphonodektomie nach dem Allgemeinzustand der Patientin. Des Weiteren sollte der Eingriff zur Verhinderung von Vaginalmetastasen um die Entfernung einer Scheidenmanschette erweitert werden. Ab Tumorstadium II mit histologisch nachgewiesenem Übergang des Karzinoms auf die Zervix ist die erweiterte abdominale Uterusexstirpation mit Entfernung beider Adnexe, Scheidenmanschette und obligatorischer Lymphonodektomie anzuraten (7, 69, 105, 116).

Der Umfang der postoperativen Strahlentherapie richtet sich ebenfalls nach dem Ergebnis der FIGO- Stadieneinteilung. Die Wertigkeit und der Umfang einer adjuvanten postoperativen Strahlentherapie wurden in den letzten Jahren vor allem für das FIGO- Stadium I von Gynäkologen und Radioonkologen kontrovers diskutiert (35, 47, 137). Häufig wird dabei die Meinung vertreten, dass eine adäquate Operationstechnik für die Versorgung des Endometriumkarzinoms ausreicht (69).

Grundsätzlich kann die Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom primär und adjuvant als äußere, perkutane Radiotherapie oder als Brachytherapie (AI-KT), bei der die Strahler intrakavitär in Vagina und/oder Uterus oder interstitiell direkt in den Tumor eingebracht werden, erfolgen.

Mit Ausnahme des FIGO- Stadiums Ia stellt die Kombination aus Operation und postoperativer Strahlentherapie unserer Meinung nach ein sehr effektives Therapiekonzept dar. Risikoadaptiert kommen im Stadium I sowohl die alleinige intrakavitäre Brachytherapie (Stadium Ib) als auch die Kombination aus Brachytherapie und perkutaner, pelviner

Teletherapie (Stadium Ic) zum Einsatz. Ab Stadium II sollte die Bestrahlung ausschließlich kombiniert erfolgen. Abhängig vom metastatischen Geschehen zeigt sich die Behandlung von Patientinnen im Stadium IV. Entscheidende Bedeutung hat die Radiotherapie bei dieser Patientengruppe unter palliativer Zielsetzung. Aber auch bei nichtoperablen Patientinnen steht mit der primären Strahlentherapie eine Behandlungsform mit kurativer Intention zur Verfügung. Typischerweise erfolgt die primäre Strahlentherapie als Kombination von intrauteriner und intravaginaler Afterloading-Kontakttherapie und perkutaner Strahlentherapie.

Eine weitere Möglichkeit der Behandlung stellt die Chemotherapie dar. Sie wird bei optimal operierten Endometriumkarzinomen der Stadien III und IV als Alternative zur Strahlentherapie als adjuvante systemische Therapie eingesetzt. Sind bei einem Rezidivtumor oder bei Metastasen weder Operation noch Strahlentherapie möglich, so ist bei progesteronrezeptorpositiven Karzinomen die endokrine Therapie mit z.B. Gestagenen indiziert.

1.4. Zielstellung

- Anhand der Gesamtheit des Patientenkollektives einer strahlentherapeutischen Einrichtung in einem definierten Zeitraum sollten die Therapieergebnisse für Primärtumorpatientinnen mit Endometriumkarzinomen ermittelt und mit dem internationalen Schrifttum verglichen werden.
- Besonderes Interesse sollte dabei dem jeweils vorliegenden Erkrankungsstadium gewidmet werden.
- Eine Auswertung der allgemein anerkannten Prognosefaktoren in Hinsicht auf das Überleben sollte erfolgen.
- Häufigkeit, Lokalisation und prognostische Bedeutung von Rezidiven und Fernmetastasen sollten ermittelt werden.
- Die spezifischen Nebenwirkungen der strahlentherapeutischen Behandlung sollten qualitativ und quantitativ erfasst werden.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Für die vorliegende Arbeit wurden 230 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom untersucht, die im Zeitraum vom 1. Januar 1994 bis zum 31. Dezember 2000 in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Rostock behandelt wurden.

Die Auswertung geschah retrospektiv und die Angaben für jede einzelne Patientin wurden den Krankenblättern und Bestrahlungsprotokollen der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock, der Frauenklinik der Universität Rostock und dem Klinikum Südstadt, Rostock entnommen. Fehlende Angaben, insbesondere die Nachsorgedaten betreffend, wurden mit Hilfe eines Dokumentationsbogens erfasst und an die weiterbehandelnden niedergelassenen Gynäkologen und Hausärzte zur Bearbeitung gesendet. Angaben zum genauen Sterbedatum und zur Todesursache wurden mit Hilfe des Klinischen Tumorregisters in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Rostock eruiert. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich bei allen Patientinnen bis zu deren Todestag oder bis zum 31. 12. 2003 und betrug im Median 36 Monate (0,6-108 Monate).

Die mediane Altersverteilung lag bei 66 Jahren mit einer Spannweite von 30 bis 88 Jahren. Im Rahmen der Primärdiagnostik und der Abklärung der Tumorausdehnung (Staging) erhielt jede Patientin eine gynäkologische Untersuchung mit durchgeführter fraktionierter Abrasio, die oft mit einer Hysteroskopie kombiniert wurde. Bei 3 Patientinnen wurde eine Explorativlaparotomie, bei weiteren 4 Patientinnen eine diagnostische Laparoskopie durchgeführt. Zum weiteren Diagnostikprogramm gehörten Blutuntersuchungen, Röntgenthoraxaufnahmen in zwei Ebenen, Abdomen- Sonographie sowie CT-Aufnahmen des Beckens und Abdomens bei gegebener Indikation und zur Bewertung der regionären Lymphknotenstationen.

Histologisch war das endometroide Adenokarzinom mit 184/230 Fällen (80,0%) mit Abstand der häufigste Tumor, gefolgt von dem Adenokankroid in 14 Fällen (6,1%), dem adenosquamosen Karzinom in 10 Fällen (4,3%) und dem muzinösen Karzinom in 8 Fällen (3,5%). Bei weiteren 5 Patientinnen (2,2%) wurde histologisch ein seröses (serös-papilläres) Karzinom diagnostiziert, bei 3 Fällen (1,3%) ein Plattenepithelkarzinom und bei weiteren 3 Fällen (1,3%) ein klarzelliges Karzinom. Bei 3 Fällen gelang nur die Einstufung in ein undifferenziertes Karzinom (120). Die Einteilung nach histopathologischen Malignitätsgraden (Grading) ergab bei 124 Patientinnen (53,9%) einen G1-Tumor, bei 84 Patientinnen (36,5%)

einen G2-Tumor und bei 14 Patientinnen (6,1%) einen G3-Tumor. In 8 Fällen (3,5%) konnte der Differenzierungsgrad vom Pathologen nicht ermittelt werden.

Die Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms richtet sich nach der FIGO- Klassifikation (International Federation of Gynecology and Obstetrics). Sie änderte sich 1988 von einer klinischen zu einer postchirurgischen Einteilung (Tab. 1).

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms nach FIGO 1988 (50) und TNM-Klassifikation der UICC 1997 (122)

TNM	FIGO	
Tx		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		kein Anhalt für Primärtumor
Tis	0	Carcinoma in situ
T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	Ia	Tumor begrenzt auf das Endometrium
T1b	Ib	Myometriuminfiltration < 50 %
T1c	Ic	Myometriuminfiltration > 50 %
T2	II	Beteiligung der Zervix
T2a	IIa	Beteiligung der endozervikalen Drüsen
T2b	IIb	Beteiligung des Zervixstromas
T3	III	Ausbreitung über den Uterus hinaus
T3a	IIIa	Tumor befällt Serosa und/ oder Adnexe und/oder Tumorzellen in Aszites o. Peritoneallavage
T3b	IIIb	Vaginalbefall
N1	IIIc	Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten
T4	IVa	Tumor infiltriert die Mukosa der Harnblase und/ oder des Rektums und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens
M1	IVb	Fernmetastasen

In der neuen Klassifikation werden intra- und postoperativ gewonnene histologische und zytologische Parameter eingesetzt. Im Stadium I entfällt demnach die Differenzierung nach der Sondenlänge (Länge der Gebärmutterhöhle) und wird ersetzt durch die postoperative, histologische Bestimmung der Tumordinfiltration ins Myometrium. Im Stadium III werden Lymphknotenbefall und Peritonealzytologie berücksichtigt. Diese pathologisch-anatomische Stadieneinteilung lässt sich allerdings nicht adäquat auf primär bestrahlte und nicht operierte Patientinnen anwenden. Für sie gilt in dieser Arbeit [in Anlehnung an FIGO 1990 (51) und Kucera 1991 (70)] weiterhin die (vorausgehende) klinische Einteilung nach der FIGO-Klassifikation von 1971 (52) (Tab. 2).

Tabelle 2: Klinische Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms nach FIGO 1971 (52) und TNM- Klassifikation der UICC 1980 (117)

TNM	FIGO	
Tx		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		kein Anhalt für Primärtumor
Tis	0	Cacinoma in situ
T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	Ia	Sondenlänge 8 cm oder weniger
T1b	Ib	Sondenlänge mehr als 8 cm
T2	II	Beteiligung der Zervix uteri
T3	III	Ausbreitung über den Uterus hinaus, aber auf das kleine Becken beschränkt, Befall der Adnexe u./o Serosa
T4	IVa	Tumor infiltriert die Mukosa der Harnblase und/ oder des Rektums und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens
M1	IVb	Fernmetastasen

Die Festlegung des klinischen Ausbreitungsstadiums konnte den Krankenunterlagen entnommen werden. Anschließend erfolgte insbesondere die Unterteilung des klinischen Stadiums I retrospektiv anhand vorliegender Untersuchungsbefunde (Sondenlänge).

Das klinisch präoperative Staging kann jedoch nur Anhaltspunkte einer realen Tumorausbreitung geben. Unterschiede zwischen klinisch vermuteter und histologisch erwiesener Tumorausbreitung (105) führten letztlich zur Überarbeitung der FIGO-Klassifikation.

2.2. Patientengruppen

Die Gesamtheit der Patientinnen wurde in zwei Gruppen aufgeteilt. Alle 230 untersuchten Patientinnen erhielten im Rahmen der Erstbehandlung eine Strahlentherapie (Primärtumorpatienten). Aufgrund unterschiedlicher Ausgangssituationen unterschieden wir im Weiteren zwischen 184 primär operierten und postoperativ bestrahlten Patientinnen und 46 Patientinnen, die eine ausschließliche (definitive) Strahlentherapie erhielten. Eine Zusammenstellung der Patientencharakteristika enthält nachfolgende Tabelle 3:

Tabelle 3: Übersicht der Patientencharakteristika

		operierte Patienten Anzahl n	nicht op. Patienten Anzahl n	p- Werte
Alter	Durchschnitt	64,3 Jahre	72,3 Jahre	
	Median	64,0 Jahre	71,0 Jahre	
	Spannweite	30- 87 Jahre	53-88 Jahre	
Altersgruppen	bis 60 Jahre	64	3	0,0001
	61-70 Jahre	71	19	
	ab 71 Jahre	49	24	
Body mass index (kg/m ²)	> 25	133	35	0,043
	< 25	35	7	
	fehlende Angabe	16	4	
art. Hypertonus		75	36	0,0001
Diabetes mellitus		43	27	0,0001
positive Familienanamnese		74	14	0,269
Adenomatöse Hyperplasie	1. Grades	1	1	0,380
	2. Grades	3	-	
	3. Grades	12	5	
Nulliparität		23	6	0,937
Tumorassoziierte Symptome	keine	12	-	0,265
	Postmenopausenblutung	137	45	
	blutiger Ausfluß	19	-	
	Schmerzen	6	1	
	Hypermenorrhoe	8	-	
	Harnstauung	1	-	
prämenopausal/ perimenopausal	Bauchumfang ↑	1	-	0,464
		8	3	
Tumorart	Ersttumor	168	42	0,260
	Zweitumor	9	4	
	Simultanes Ca	7	-	
Blut- und Lymphbahninvasion		31		
positive Peritonealzytologie		9		

2.2.1. Operierte Patienten

Insgesamt wurden 184 Patientinnen, deren Durchschnittsalter bei Diagnosestellung 64,3 Jahre betrug (Median 64,0 Jahre), im Rahmen der Erstbehandlung eines Endometriumkarzinoms postoperativ bestrahlt.

Einen Überblick über die Verteilung der Tumorlokalisation gibt Tabelle 4.

Tabelle 4: Tumorlokalisation

Tumorlokalisation	n	%
Corpus uteri	109	63,4
Fundus uteri	37	21,5
Tubenwinkel	22	12,8
multizentrisch/ diffus	4	2,3
gesamt	172	100
fehlende Angaben	58	

Die FIGO-Klassifikation von 1988 zeigt für das operierte Patientenkollektiv folgende Stadienverteilung (Tab.5).

Tabelle 5: Tumorstadium nach FIGO 1988

FIGO-Stadien	n	%
Ia	7	3,8
Ib	72	39,1
Ic	51	27,7
IIa	13	7,1
IIb	14	7,6
IIIa	14	7,6
IIIb	1	0,5
IIIc	8	4,3
IVa	4	2,2
	184	99,9

Tumoren im Stadium I traten mit 70,6% (130/184) häufiger auf als Tumoren der Stadien II (14,7%, 27/184) und III (12,5%, 23/184). Im fortgeschrittenen Tumorstadium IV befanden sich nur 2,2% (4/184) der Patientinnen.

Über die Beziehung zwischen Tumorstadium und histologischem Differenzierungsgrad (Grading) informiert Tabelle 6.

Tabelle 6: Beziehung Tumorstadium-Differenzierungsgrad

FIGO-Stadium	G1 (gut) n	G2 (mäßig) n	G3 (gering) n	Gx (unbekannt) n	
I	80	44	4	2	130
II	14	10	3	-	27
III	7	15	1	-	23
IV	1	2	-	1	4
gesamt	102	71	8	3	184

Über die Hälfte der Tumoren war gut differenziert (55,4%).

Im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes kamen für die Patientinnen verschiedene Therapieelemente zur Anwendung. Je nach Tumorstadium und Allgemeinzustand der Patientin wurden sie miteinander kombiniert. Tabelle 7 zeigt die Verteilung der verschiedenen Therapiemodalitäten in dieser Gruppe.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Therapieschemata der operierten Patienten

Therapiemodalitäten- OP+	n	%
AI-KT + perkutane pelvine Strahlentherapie	100	54,3
AI-KT	72	39,1
perkutane pelvine Strahlentherapie	10	5,4
perkutane pelvine Strahlentherapie + Chemotherapie	1	0,5
AI-KT + perkutane Strahlentherapie + Chemotherapie	1	0,5
gesamt	184	99,8

Am häufigsten wurde das Therapiekonzept Operation + kombinierte Radiotherapie eingesetzt.

2.2.2. Nicht operierte Patienten

Bei 46 Patientinnen, die aufgrund des Allgemeinzustandes bei höherem Alter (durchschnittliches Erkrankungsalter: 72,3 Jahre) und schweren internistischen Begleiterkrankungen [u.a. arterieller Hypertonus bei 78,3%, Diabetes mellitus bei 58,7% und Adipositas (BMI ≥ 25) bei 76,1%] als inoperabel eingestuft wurden, kam als kurative Behandlungsmethode die primäre, definitive Bestrahlung zum Einsatz.

Eine inhomogene Verteilung zugunsten der frühen Tumorstadien zeigte sich auch in der klinischen Stadieneinteilung der FIGO-Klassifikation 1971. Hierbei befanden sich 69,6% (32/46) im klinischen Stadium c I, 19,6% (9/46) im Stadium c II und 10,9% (5/46) im Stadium c III (Tab.8).

Tabelle 8: Klinische Stadieneinteilung nach FIGO 1971

FIGO-Stadien	n	%
c Ia	19	41,3
c Ib	13	28,3
c II	9	19,6
c III	5	10,8
	46	100

Die Beziehung zwischen Tumorstadium und histologischem Differenzierungsgrad (Grading) ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Beziehung klinisches Tumorstadium-Differenzierungsgrad

FIGO-Stadium	G1 (gut) n	G2 (mäßig) n	G3 (gering) n	Gx (unbekannt) n	
c I	16	10	5	1	32
c II	5	2	-	2	9
c III	1	1	1	2	5
	22	13	6	5	46

Auch in dieser Patientengruppe wiesen die meisten Tumoren einen guten Differenzierungsgrad auf (47,8%).

Die definitive Bestrahlung des Korpuskarzinoms wurde mehrheitlich als Kombination von intrakavitärer Brachytherapie und perkutaner Beckenbestrahlung durchgeführt (Tab.10).

Tabelle 10: Zusammenfassung der Therapieschemata der nicht operierten Patienten

Therapiemodalitäten	n	%
Perkutane pelvine Strahlentherapie	8	17,4
AI-KT + perkutane pelvine Strahlentherapie	38	82,6
	46	100

2.3. Therapie

2.3.1. Operation

Bei 184 Patientinnen bestand die Basistherapie des Endometriumkarzinoms aus einer Operation, die die Hysterektomie mit beidseitiger Salpingo-Oophorektomie umfasste. Eine abdominale Hysterektomie war bei 173 Patientinnen möglich (94%), bei 11 Patientinnen (6,0%) konnte aufgrund von Adipositas und des erhöhten internistischen Risikos nur eine vaginale Hysterektomie verantwortet werden. Zusätzlich wurde in 104 Fällen (57%) eine Vaginalmanschette entfernt. Die Länge der vorderen Vaginalmanschette reichte dabei von 1 mm bis 50 mm (Median 12,5 mm), die Länge der hinteren Scheidenmanschette betrug 1-35 mm (Median 11,7 mm). Eine R0-Resektion erfolgte bei 175 der 184 operierten Patientinnen

(95,1%), eine R1-Resektion bei einer Patientin und eine R2-Resektion bei 3 Patientinnen. In 5 Fällen konnte das Ausmaß der Resektion nicht angegeben werden.

Trotz gegebener Indikation zur Lymphonodektomie bei high-risk-Tumoren (G3-Differenzierung, prognostisch ungünstige Tumorhistologie, tiefe Wandinfiltration) im Stadium I und obligatorisch ab Stadium II setzten der Allgemeinzustand, die Adipositas und die Operabilität der radikalen Operation Grenzen. So wurden in nur 36 Fällen Lymphknoten entfernt (19,6%), bei 34 Patientinnen pelvine und iliakale Lymphknoten, bei 2 Patientinnen wurde die Operation um eine paraaortale Lymphonodektomie erweitert. Eine Zuordnung der Lymphknoten- und Vaginalmanschettenentfernung zu den Tumorstadien zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: Zuordnung der LNE und der Vaginalmanschettenentfernung zu Tumorstadien

Figo-Stadium	LNE		Vaginalmanschette
	pelvin	pelvin + paraaortal	
I	18	0	69
II	5	0	16
III	11	2	15
IV	0	0	14
gesamt	34	36	104

Zu erwähnen bleibt, dass 35,9 % der Patientinnen im Südstadt Klinikum Rostock operiert wurden (66/184), 28,3% in der Frauenklinik der Universität Rostock (52/184) und 13% im Krankenhaus Güstrow (24/184). Weitere erstversorgende Einrichtungen waren u.a. die Bodden- Kliniken Ribnitz-Damgarten (11/184), die Krankenhäuser Wismar (9/184) und Malchin (9/184) sowie das DRK- Krankenhaus Mecklenburg- Strelitz (7/184).

2.3.2. Brachytherapie im „high- dose- rate“ Afterloading- Verfahren (AI-KT)

Die Brachytherapie erfolgt mit unterschiedlich geformten Applikatoren, meist aus Kunststoff, die in die Vagina und/oder den Uterus eingelegt werden, ohne initial mit radioaktiven Präparaten beladen zu sein. Nach erfolgter Bestrahlungsplanung und Berechnung der Dosisverteilung werden die eingelegten Applikatoren über Schlauchsysteme mit dem Afterloading-Gerät verbunden, in dem sich die Strahlenquelle am Ende eines Führungsdrahtes befindet. Die Applikatoren werden dann über eine Fernsteuerung mit radioaktiven Iridium 192- Isotopen bestückt und nach Ablauf der Bestrahlungszeit wird die Quelle wieder komplett zurück in den Tresor gezogen und auch der Applikator kann gezogen werden. Die gesamte

Bestrahlung nimmt nur wenige Minuten in Anspruch und kann ambulant durchgeführt werden. Im Gegensatz zur früheren Radiumtherapie entfällt die Strahlenbelastung des Personals vollständig (123).

Bei der in unserer Klinik durchgeführten High- dose- rate- Kontakttherapie (HDR-AL) werden mit Hilfe hoch aktiver Iridiumnuklide (Iridium 192) Dosisraten in einem umgrenzten Volumen bei steilem Dosisabfall zur Umgebung appliziert. Bei der vaginalen Brachytherapie werden die Applikatoren vaginal fixiert. Das Zielvolumen umfasst dabei entweder den Scheidenstumpf und mindestens die proximale Hälfte der Vagina oder die gesamte Restvagina bis distal 1 cm Abstand zum Ostium urethrae externum. Die vaginale Brachytherapie ist die häufigste adjuvante Maßnahme postoperativ (123) und senkt die vaginale Rezidivrate von 10% auf unter 2% (45). Insgesamt erhielten 72 Patientinnen im Rahmen der adjuvanten postoperativen Strahlentherapie eine alleinige intravaginale Brachytherapie mit standardmäßigen Einzeldosen von 5 Gy in 5 mm Gewebetiefe (Punkt Vs5) bis zu Gesamtherddosen von 30 Gy (Tab. 12). Weitere 100 Patientinnen wurden postoperativ kombiniert bestrahlt, die Einzeldosen der Afterloading-Kontakttherapie betrugen hier in den meisten Fällen 5 Gy in 5 mm Gewebetiefe einmal wöchentlich und erreichten Gesamtherddosen zwischen 15 Gy und 30 Gy. Als Indikation zur alleinigen Brachytherapie galten die Tumorstadien Ia G2/ G3 und Ib G1/ G2. Bei fortgeschritteneren Tumoren ist zur Tumorkontrolle im Abdomen neben der obligaten vaginalen Brachytherapie die perkutane Bestrahlung erforderlich.

Die Risikoorgane Harnblase und Rektum werden zwangsläufig bei der intrakavitären Brachytherapie mitbestrahlt. Die dabei applizierte Dosis wird mittels Messsonden in diesen Organen in vivo an festgelegten Referenzpunkten kontrolliert.

Tabelle 12: Bestrahlungsdosen bei postoperativer Brachytherapie

Bestrahlungs- modus	ED in Gy				GHD in Gy					
	2	3	5	6	10	15	20	25	30	60
Al-KT	-	1	71	-	-	1	1	1	68	1
komb. RT	1	1	96	2	1	91	3	-	5	-

Bei der primären Strahlentherapie werden mittels Spezialapplikatoren sowohl Vagina als auch Uterus simultan bestrahlt. Nach Platzierung und vaginaler Fixierung der Applikatoren erfolgt anhand einer Röntgenlokalisation die Bestrahlungsplanung, wobei das Zielvolumen die gesamte Uteruswand bis zum Perimetrium umfasst.

38 Patientinnen wurden an unserer Klinik primär kombiniert bestrahlt. Die Einzeldosis betrug in allen Fällen 8 Gy bezogen auf den Punkt my (Uterusserosa). Die Legungen fanden in 32 Fällen einmal pro Woche statt, in 6 Fällen zweimal wöchentlich. Dabei wurden in 5 Fraktionen Gesamtherddosen von 40 Gy erzielt.

2.3.3. Teletherapie

Für die Teletherapie beim Endometriumkarzinom wird mit Hilfe von Linearbeschleunigern erzeugte Photonenstrahlung im Bereich von 9-15 Megaelektronenvolt verwendet, die sich durch eine gute Tiefendosisverteilung mit geringer Belastung oberflächlicher Gewebsschichten, einen steilen Dosisabfall an den Feldgrenzen und entsprechend geringe Streueffekte auszeichnet. Das Zielvolumen umfasst kranial den LWK 5, kaudal bei fehlendem Vaginalbefall die Foramina obturata und lateral beidseits etwa 1-1,5 cm lateral der Linea terminalis. So werden die Lymphknoten der iliakalen Gefäße miterfasst. Mit einer Vierfelder-Technik (Box) wird eine homogene Dosisverteilung erzielt (123). Die Bestrahlungsplanung erfolgt an unserer Klinik nach 3D-Berechnungen von Planungs-Computertomographie-Aufnahmen. Empfindliche Organe wie z.B. Darm und Blase werden aus dem Bestrahlungsfeld ausgeblendet. Nach stadiengerechter Operation erfolgt die Bestrahlung zur Sterilisation lokoregionärer Mikrometastasen (123).

158 Patientinnen unseres Patientenkollektivs wurden perkutan bestrahlt, davon 112 postoperativ. Die Perkutanbestrahlung erfolgte postoperativ tumorangepasst in der Regel bei allen Patientinnen mit einem FIGO- Stadium Ic oder höher. Nur bei hohem Risikoprofil (G2-G3- Differenzierung, ungünstige Tumorhistologie) wurden auch Patientinnen des Stadiums Ib kombiniert bestrahlt (10 Fälle). Im Erhebungszeitraum von 1994-2000 wechselten die Bestrahlungsdosen der perkutanen Teletherapie von Endometriumkarzinomen an unserer Klinik. Bis Ende 1997 wurde in einer Fraktionierung von 2 Gy fünfmal wöchentlich eine Gesamtherddosis von 60 Gy verabreicht. Danach verringerte sich die Einzeldosis auf 1,8 Gy. Bei durchschnittlich 25 Fraktionen wurde eine Gesamtherddosis von 45 Gy bei gleich bleibendem Fraktionierungsrhythmus erreicht (Tab. 13). Bei primärer Bestrahlung wurden üblicherweise Perkutanbestrahlung und Kontakttherapie kombiniert angewandt.

Apparativ wurde in allen Fällen mit Linearbeschleunigern über 2-4 Stehfelder gearbeitet. Bis auf 6 Fälle mit ventrodorsalen Gegenfeldern als Feldanordnung kam in allen anderen Fällen die Vier- Felder- Box- Technik zum Einsatz. Bei 33 Patientinnen erfolgte eine kleinvolumige Aufsättigung der Beckenwand unter Ausblockung der Mittelstrukturen bis zum Erreichen der

geplanten Gesamtherddosis. Alle Patientinnen wurden in Rückenlage bestrahlt. Die Dosierung bezog sich auf die höchste Isodose, die das Zielvolumen vollständig umschloß (100%-Isodose: 89 Fälle, 90%- Isodose: 69 Fälle).

Tabelle 13: Bestrahlungsdosen der Teletherapie

Bestrahlungs- modus	ED in Gy			GHD in Gy				
	1,8	2,0	3,0-4,0	18,0-44,0	45,0	46,0-58,0	60,0	>60,0
operiert								
komb. RT	50	50	-	2	48	12	35	3
perk.pelv. RT	3	7	-	2	1	2	5	-
komb. RT+ CT	-	1	-	-	-	-	-	1
perk. RT + CT	1	-	-	-	1	-	-	-
nicht operiert								
komb. RT	19	19	-	3	13	4	18	-
perk.pelv. RT	2	4	2	2	-	3	2	1

2.4. Nebenwirkungen

Ziel der radiotherapeutischen Behandlung ist die lokoregionale Tumorkontrolle, ohne Komplikationen am Normalgewebe hervorzurufen. Daher wird im Rahmen der Therapieplanung die tumorizide Dosis gegenüber der Toleranzdosis² des normalen Gewebes abgewogen. Dosis, Gesamtbehandlungszeit, Bestrahlungsvolumen, „Risikoorgane“ sowie biologische Faktoren (z. B. Alter, Begleiterkrankungen) müssen dabei als die wichtigsten Parameter berücksichtigt werden (121).

Grundsätzlich werden akute und chronische Nebenwirkungen unterschieden. Akute Nebenwirkungen sind nach Definition der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) alle Normalgewebsreaktionen, die zwischen dem ersten und 90. Tag nach Bestrahlungsbeginn auftreten. Sie sind klinisch häufig störend und können zu einer Unterbrechung der Strahlenbehandlung führen, bilden sich allerdings in den meisten Fällen restlos zurück (27, 121). Normalgewebsreaktionen, die nach dem 90. Tag nach Beginn der Therapie auftreten, werden nach RTOG als chronische Nebenwirkungen definiert (27, 121). Häufig verlaufen akute und chronische Nebenwirkungen völlig unabhängig voneinander, so dass das Ausmaß der akuten Nebenwirkungen meist keine Rückschlüsse auf den Schweregrad und die Dauer von chronischen Nebenwirkungen zulässt. Schwere akute Strahlenfolgen können aber auch

² Die Toleranzdosis beschreibt die applizierte Dosis, bei der nach 5 Jahren schwere Spätkomplikationen in 5% (TD 5/5) oder 50% (TD 50/5) zu erwarten sind (121).

prädisponierend für spätere chronische Nebenwirkungen sein. Dies gilt vor allem für Gewebe, die einer besonderen mechanischen oder chemischen Belastung unterliegen, wie Darm und Harnblase (27, 138, 22, 58).

Es existieren international unterschiedliche Systematiken zur Einteilung akuter und chronischer Strahlenfolgen. In unserer Arbeit wurden akute Nebenwirkungen durch die internationale Systematik zur Klassifikation akuter Nebenwirkungen, die Common Toxicity Criteria (CTC), erfaßt, die 1993 von der deutschen Krebsgesellschaft leicht modifiziert wurde und sich eng an die Einteilung der RTOG anlehnt. Sie berücksichtigt insgesamt zwölf Hauptkriterien mit mehreren organspezifischen Einzelkriterien, die 5 Schweregraden zugeordnet werden (Grad 0- Grad 4), wobei leichtere Nebenwirkungen mit Grad 1, schwerere entsprechend höhergradig bezeichnet werden. Unser Hauptinteresse galt dabei akuten Strahlenfolgen am Gastro- Intestinaltrakt, an Harnblase und Urethra sowie an Haut /Unterhaut und Schleimhäuten. Hinsichtlich chronischer Nebenwirkungen war es im Rahmen dieser Arbeit möglich, Auswirkungen der Strahlentherapie am Gastro- Intestinaltrakt auszuwerten.

2.5. Statistische Methoden

Die Auswertung der Patientencharakteristika wurde mittels deskriptiver Statistik durchgeführt. Die Überlebenszeiten der Patientinnen wurden vom Zeitpunkt der Diagnosestellung des Primärtumors bzw. im Rahmen der Rezidivanalyse vom Auftreten des Rezidivtumors oder der Fernmetastasen berechnet. Patientinnen, die nicht am Tumorleiden verstarben, wurden den zensierten Fällen zugeteilt, so dass in dieser Arbeit krankheitsspezifische Überlebensfunktionen nach der Kaplan-Meier-Methode bestimmt wurden. Zum Aufzeigen signifikanter Unterschiede im Überleben hinsichtlich verschiedener Einflußgrößen und Patientengruppen kam im Rahmen der univariaten Überlebensanalyse der log-rank-Test zur Anwendung. Das gewählte Signifikanzniveau lag bei 5 % ($p < 0,05$) Irrtumswahrscheinlichkeit. Aufgrund einer kürzeren Nachbeobachtungszeit wurden in einigen Auswertungen statt der 5-Jahres-Überlebensraten die Überlebensraten zum 4-Jahres- oder 3-Jahres-Zeitpunkt angegeben. Weiterhin wurde bei geringen Fallzahlen ($n < 10$) auf Prozentualangaben und Wahrscheinlichkeitswerte (p-Werte) verzichtet.

Um Zusammenhänge zwischen zwei Merkmalen zu untersuchen, wurden die Häufigkeitsverteilungen mittels Chi-Quadrat-Test miteinander verglichen. Als Irrtumswahrscheinlichkeit p wurde ein Fehler von 0,05 (5%) festgelegt. Abschließend erfolgte eine multivariate Überlebenszeitanalyse nach der Cox-Regressions-Methode.

3. Ergebnisse

3.1. Todesursachen und Überlebensraten des Gesamtkollektivs

Stichtag unserer Untersuchung war der 31.12.2003. Von den insgesamt 230 Patientinnen lebten zu diesem Zeitpunkt noch 149 (64,8%). 47 Patientinnen verstarben an ihrer Tumorerkrankung, 30 Patientinnen an einem interkurrenten Ereignis und in 4 Fällen war die Todesursache ein Zweitmalignom (Tab. 14).

Tabelle 14: Todesursachen

Todesursache	n	%
Tumorbedingt	47	20,5
Interkurrent	30	13,0
Zweitmalignom	4	1,7
Colon- Ca	2	
Mamma- Ca	1	
Ovarial- Ca	1	
Lebend	149	64,8
Gesamt	230	100

Die mittlere Überlebenszeit aller Patientinnen vom Zeitpunkt der Diagnosestellung der Tumorerkrankung betrug 8,0 Jahre bei einer 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan und Meier von 77,6% (Abb. 1).

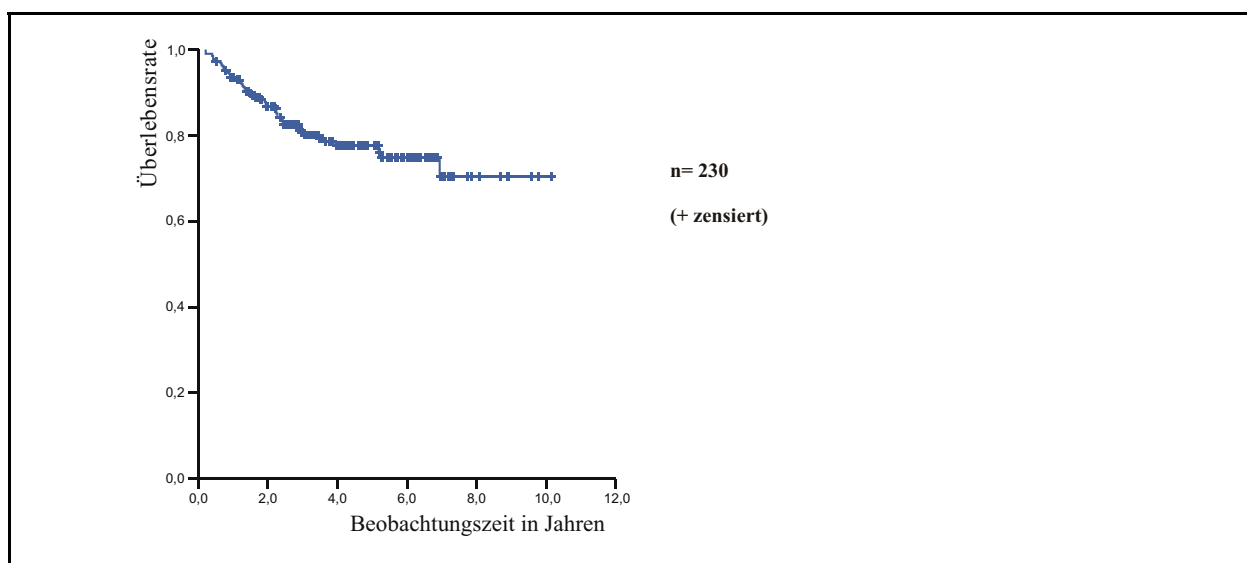


Abb. 1: Überlebensrate des Gesamtkollektivs nach Kaplan und Meier

Es zeigte sich ein hoch signifikanter Prognosevorteil der 184 postoperativ bestrahlten Patientinnen, die mit 80% des Gesamtkollektivs den wesentlichen Patientenanteil darstellten ($p=0,0056$). Die durchschnittliche Überlebenszeit dieser Patientengruppe betrug 8,0 Jahre bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 81,8 %. Die Gruppe der nicht operierten und primär bestrahlten Patientinnen ($n=46$) erreichte eine Überlebensrate von 59,5% nach 5 Jahren und eine durchschnittliche Überlebenszeit von 6,8 Jahren (Abb. 2, Tab. 15).

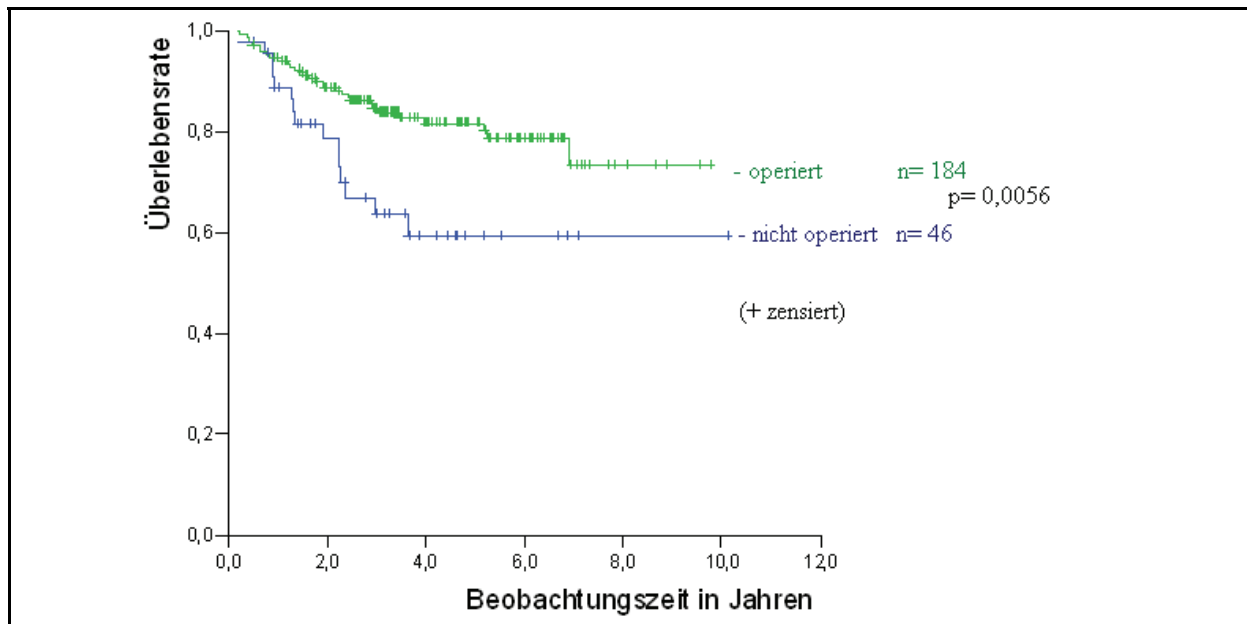


Abb. 2: Überlebensraten der operierten und nicht operierten Patientinnen

Tabelle 15: Kumulative Überlebensraten des Gesamtkollektivs

	Patienten n	5- JÜR (%)	Mittlere Überlebenszeit (Jahre)	Mediane Überlebenszeit (Jahre)	p-Werte
Gesamtkollektiv	230	77,6	8,0	-	
operiert	184	81,8	8,0	-	
nicht operiert	46	59,5	6,8	-	0,0056

3.2. Remissionsraten

Zur Beurteilung der lokalen Tumorkontrolle wurde die gynäkologische Untersuchung herangezogen. Daneben erfolgte bei nicht operierten Patientinnen innerhalb von 8-12 Wochen

nach Beendigung der Strahlentherapie eine Kontrollabstrasio. Insgesamt fehlten von 39 Patientinnen entsprechende Angaben.

Betrachtet man das Gesamtkollektiv, konnte bei 173 Patientinnen posttherapeutisch eine komplette Remission erreicht werden (173/191, 90,6%). Dabei waren es in der operierten Patientengruppe 94,2% (147/156), in der nicht operierten Fallgruppe 74,3% (26/35, Tabelle 16). Insgesamt wiesen 9 Patientinnen (9/191, 4,7%) eine Teilremission auf, weitere 9 Patientinnen (9/191, 4,7%) zeigten ein lokal progredientes Tumorwachstum (Tab.16).

Tabelle 16: Remissionsraten

Tumorstatus	Gesamtkollektiv		Operierte Patienten		nicht operierte Patienten	
	n	%	n	%	n	%
Vollremission	173	90,6	147	94,2	26	74,3
Teilremission	9	4,7	3	1,9	6	17,1
Progression	9	4,7	6	3,9	3	8,6
gesamt	191		156		35	

Die 5- Jahres- Überlebensrate der operierten Patientinnen mit kompletter Remission nach Bestrahlung betrug 86,5% bei einer mittleren Überlebenszeit von 8,2 Jahren (Tab. 17, Abb. 3). Keine Patientin mit Tumorprogression überlebte einen Zeitraum von 5 Jahren, die mediane Überlebenszeit betrug 4 Monate.

68% der nicht operierten Patientinnen mit kompletter Remission überlebten einen Zeitraum von 5 Jahren. Auch in dieser Fallgruppe verschlechterte sich die Prognose bei Teilremission oder Tumorprogression deutlich (Tab. 17, Abb. 4).

Aufgrund der in beiden Patientengruppen vorliegenden niedrigen Fallzahlen verzichteten wir auf die statistische Testung signifikanter Unterschiede der Gruppenverläufe.

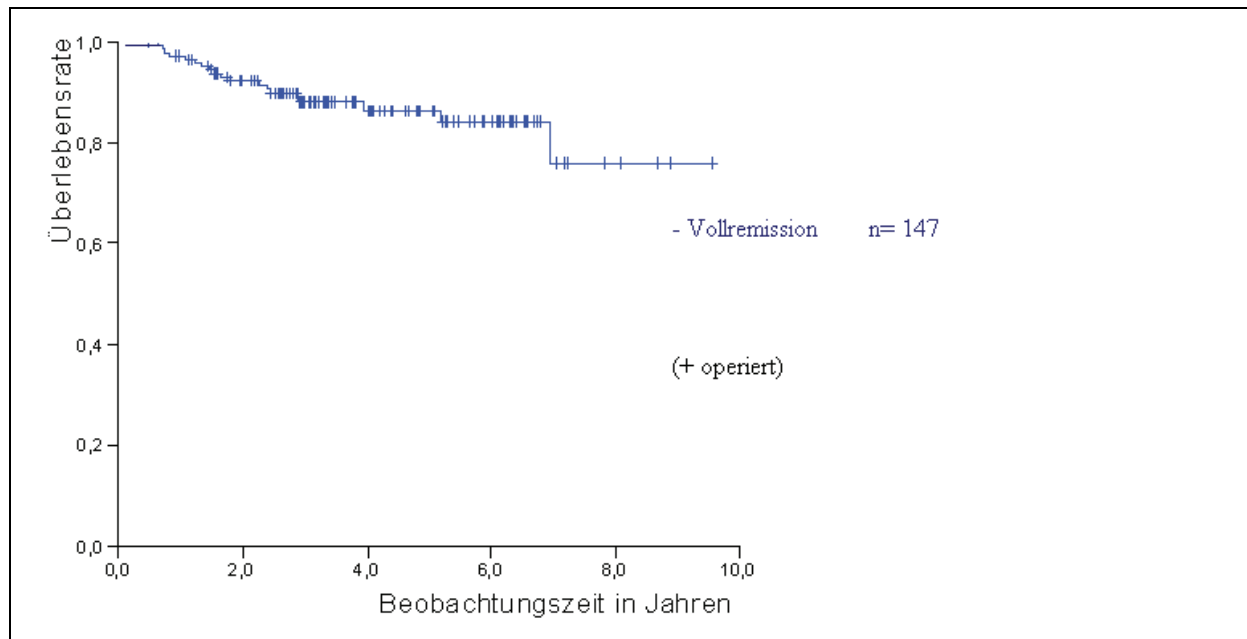


Abb. 3: Überlebensraten operierter Patienten hinsichtlich Tumorstatus nach Bestrahlung

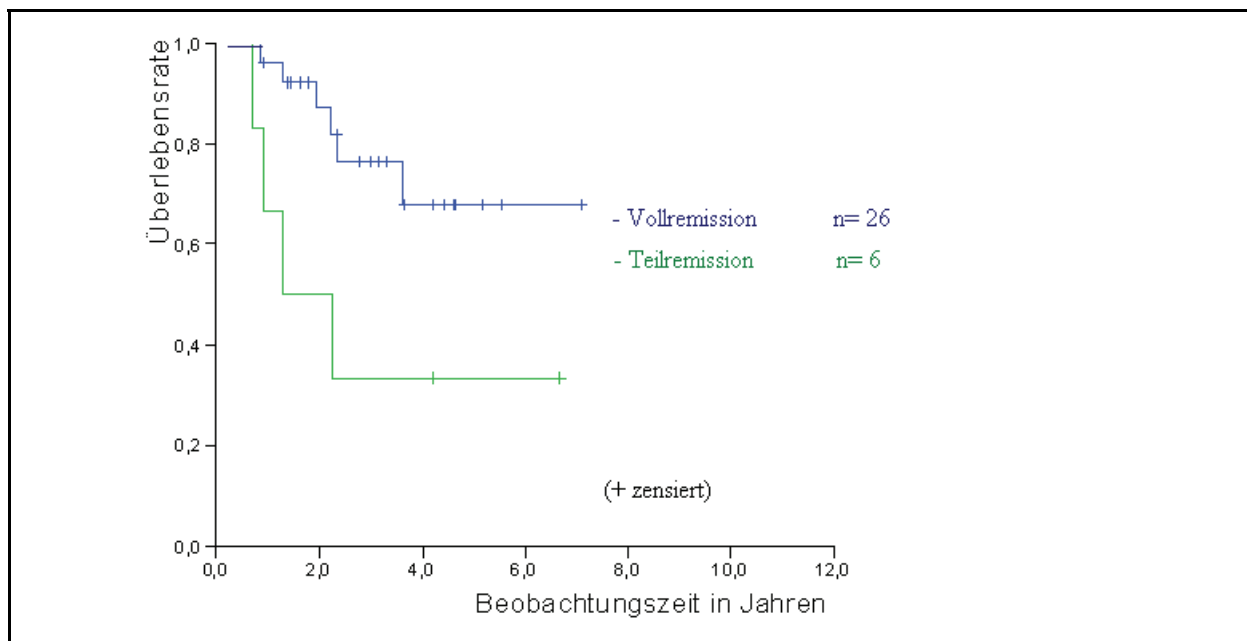


Abb. 4: Überlebensraten nicht operierter Patienten hinsichtlich Tumorstatus nach Bestrahlung

Tabelle 17: Überlebensraten bzgl. Tumorstatus

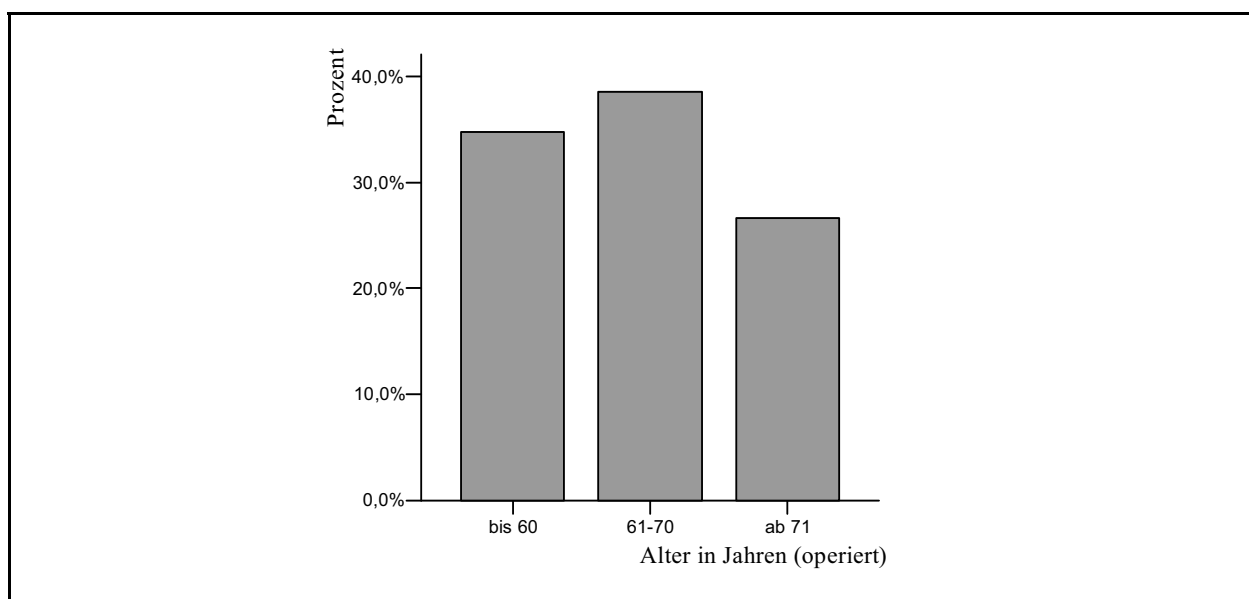
Tumorstatus	Patienten n	5-JÜR %	MÜZ (Jahre)	Med. ÜZ (Jahre)
operierte Patienten				
Vollremission	147	86,5	8,2	-
Teilremission	3	1/3	-	-
Progression	6	0/6	-	-
nicht op. Patienten				
Vollremission	26	68,0	5,6	-
Teilremission	6	33,3	3,0	1,3
Progression	3	0/3	-	-

3.3. Einfluss verschiedener Prognosefaktoren auf die Überlebensrate

3.3.1. Alter

Die Altersverteilung aller Patientinnen zeigte sich normalverteilt. Dabei betrug das mediane Erkrankungsalter operierter resp. primär bestrahlter Patientinnen 64,0 Jahre und 71,0 Jahre. Zur Darstellung des Einflusses des Erkrankungsalters auf die Überlebenszeit wurden jeweils 3 Altersgruppen gebildet.

Die folgenden Abbildungen (Abb. 5, Abb. 6) zeigen ihre Häufigkeiten in beiden Patientengruppen. Die Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung sind statistisch hoch signifikant ($p=0,0001$).

**Abb. 5:** Altersverteilung der operierten Patientinnen

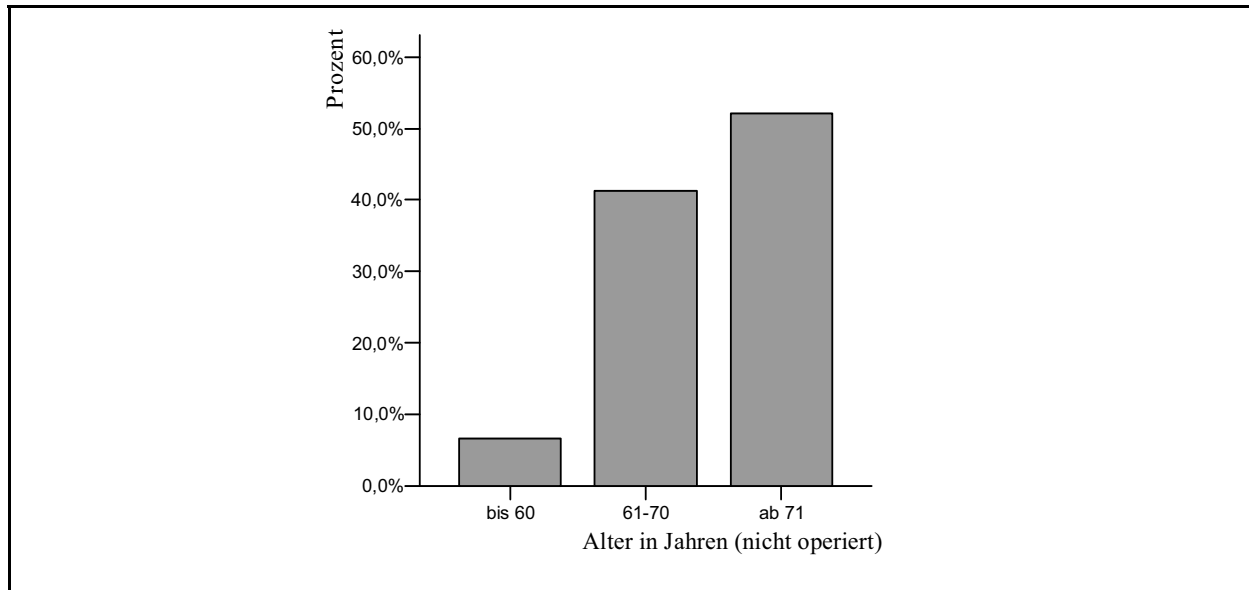


Abb. 6: Altersverteilung der nicht operierten Patientinnen

In Zusammenschau erkrankten 73,4% (135/184) primär operierter Patientinnen in einem Alter bis max. 70 Jahren. Dagegen waren 52,2% (24/46) nicht operierter Patientinnen bereits bei Diagnosestellung mds. 71 Jahre alt. Hinsichtlich der Überlebensraten ergab sich in beiden Patientengruppen (operiert/ nicht operiert) kein signifikanter Prognosevorteil einer Altersgruppe. Allenfalls als Tendenz zeigte sich, dass operierte Frauen, die jünger waren als 70 Jahre, bessere 5-Jahres-Überlebensraten aufwiesen mit 82,2 -87,5% im Vergleich zu Patientinnen über 70 Jahre mit 72,4% (Abb. 7, Tab. 18).

Bei primär bestrahlten Patientinnen im Alter von 61- 70 Jahren und über 70 Jahre ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der 5- Jahres- Überlebensraten (61,8% vs. 59,4%; Abb.8, Tab. 18).

Tabelle 18: Kumulative Überlebensraten der Altersgruppen

Altersgruppen (Jahre)	Patienten n	5-JÜR (%)	Mittlere Überlebenszeit (Jahre)	Mediane Überlebenszeit (Jahre)	p-Werte
operierte Pat.					
bis 60	64	82,2	8,1	-	0,8109 (vs. bis 60) 0,2454 (vs. bis 60) 0,1743 (vs. 61-70)
61-70	71	87,5	8,4	-	
ab 71	49	72,4	6,4	6,9	
nicht op. Pat.					
bis 60	3	2/3	-	-	0,4440
61-70	19	61,8	4,3	-	
ab 71	24	59,4	6,5	-	

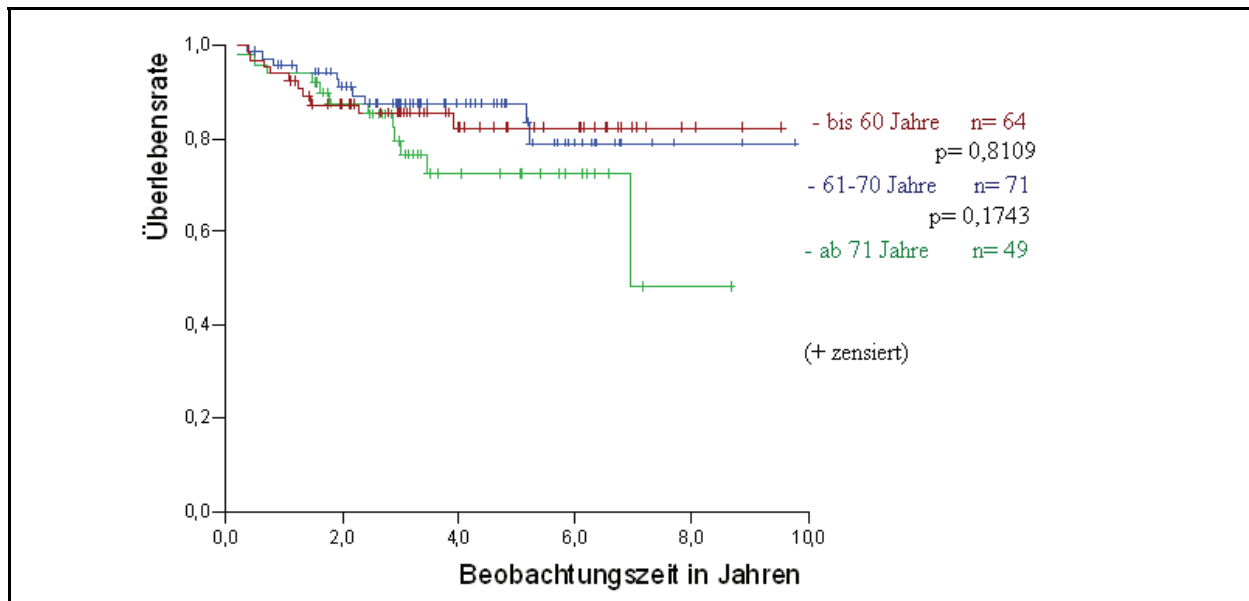


Abb. 7: Überlebensraten der operierten Patientinnen hinsichtlich Altersgruppen

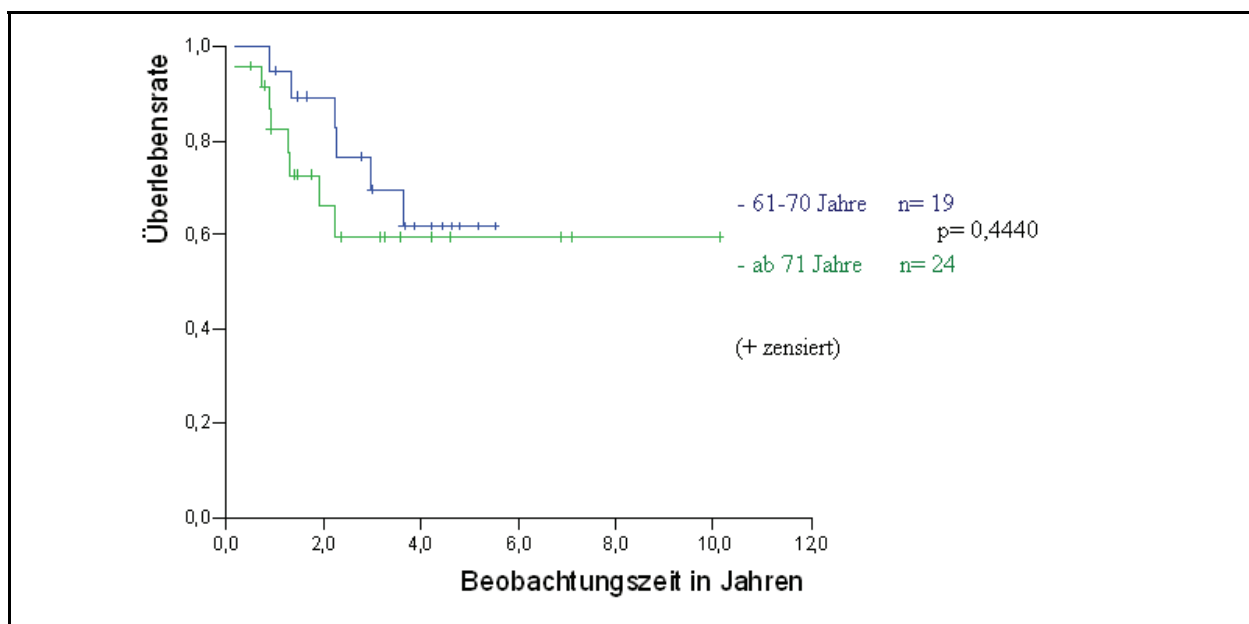


Abb. 8: Überlebensraten der nicht operierten Patientinnen hinsichtlich Altersgruppen

3.3.2. Histologie

Die Betrachtung der histopathologischen Untersuchungsbefunde aller Patienten ergab, dass es sich bei den meisten Endometriumkarzinomen um endometroide Adenokarzinome handelte, ihre Häufigkeit betrug insgesamt 80,0% (184/230). Sie stellten auch jeweils die größte Fraktion in den beiden Patientengruppen dar. Mit einem Anteil von 6,1% (14/230) bildeten

die Adenoakanthome den zweithäufigsten histologischen Subtyp. Die anderen Subtypen beinhalteten 10 adenosquamöse Karzinome (10/230, 4,3%), 8 schleimbildende Karzinome (8/230, 3,5%), 5 seröse Karzinome (5/230, 2,2%), je 3 Plattenepithelkarzinome (3/230, 1,3%) und undifferenzierte Karzinome (3/230, 1,3%) sowie 2 klarzellige Tumoren (2/230, 0,9%). In einem Fall fehlte ein eindeutiges histologisches Ergebnis (0,4%).

Die Abbildungen 9 und 10 zeigen die Verteilung der histologischen Subtypen des Endometriumkarzinoms in den beiden Patientengruppen, die Unterschiede der Verteilung sind nicht statistisch signifikant ($p=0,859$).

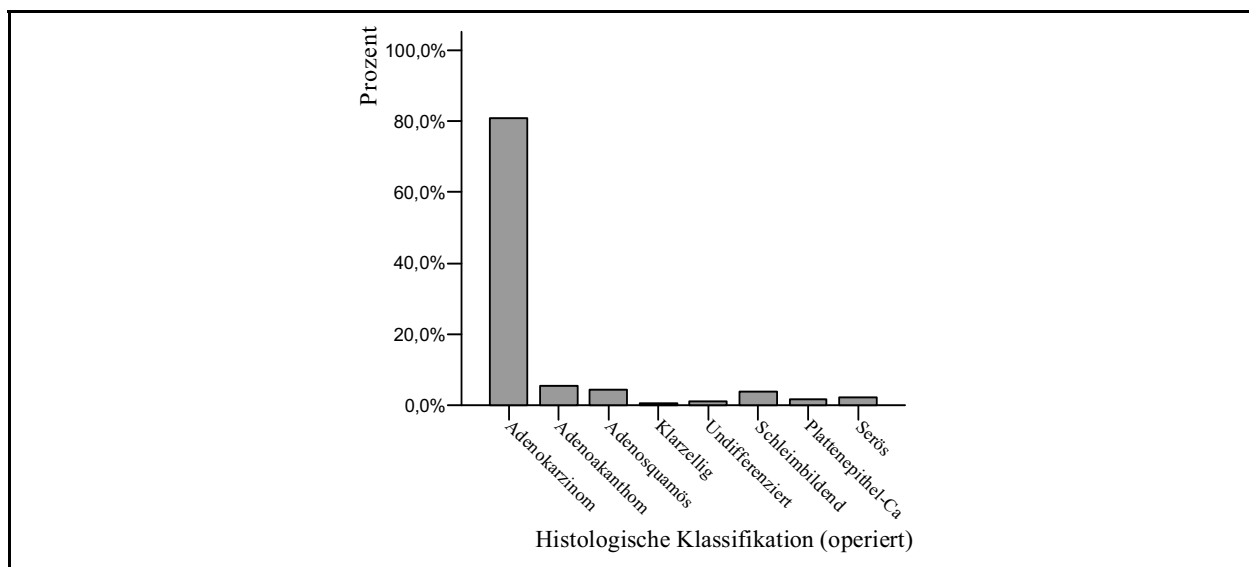


Abb. 9: Histologische Klassifikation (operierte Patientinnen)

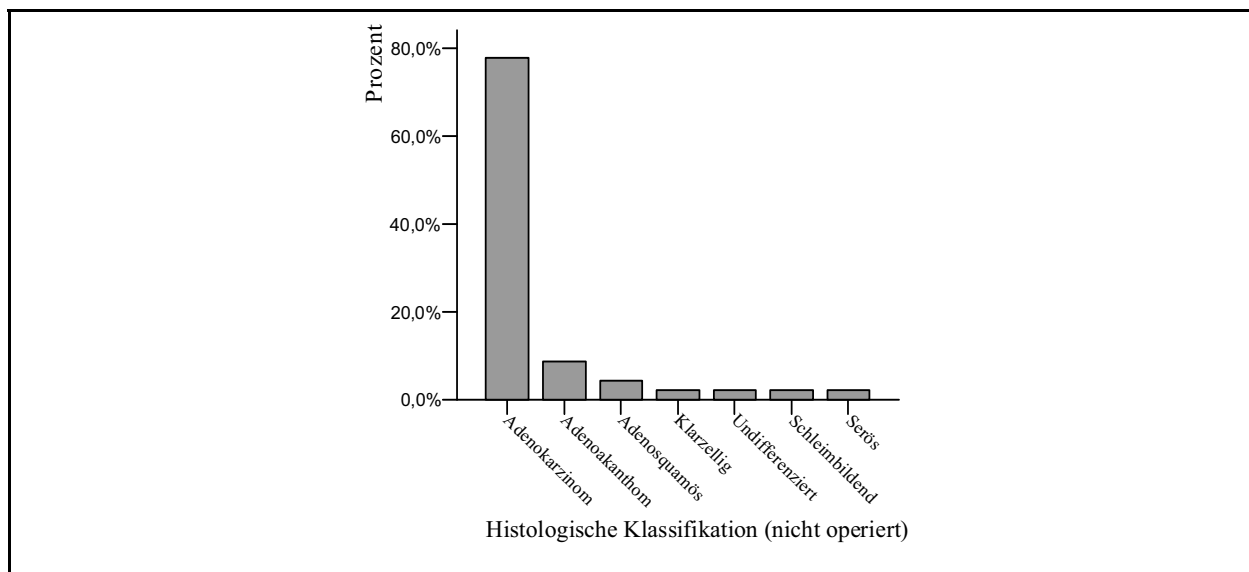


Abb. 10: Histologische Klassifikation (nicht operierte Patientinnen)

Zur Berechnung der Überlebensraten hinsichtlich Tumorphistologie fassten wir die Fälle der seltenen histologischen Subtypen aufgrund geringer Fallzahlen zusammen und stellten diese Gruppe den Adenokarzinomen sowie den Adenoakanthomen gegenüber.

Im Vergleich zeigten die 5-Jahres-Überlebensraten bei operierten Patientinnen keine signifikanten Unterschiede. Nach 5 Jahren lebten 81,6% der Patientinnen mit Adenokarzinomen, 68,6% der Fälle mit adenokankroider Differenzierung sowie 87,6% der Fälle anderer Tumordifferenzierungen (Abb. 11, Tab. 19).

Bei den nicht operierten Patientinnen verzichteten wir aufgrund zu geringer Fallzahlen auf die Durchführung eines statistischen Vergleichstests. Die Mehrheit der Tumoren waren Adenokarzinome, die mittlere Überlebenszeit betrug 5,2 Jahre bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 64,6% (Abb. 12, Tab. 19). Keine der Patientinnen mit einer selteneren Tumordifferenzierung überlebte einen Zeitraum von 5 Jahren.

Tabelle 19: Überlebensraten der histologischen Subtypen

Histologischer Subtyp	Patienten n	(%)	5-JÜR (%)	MÜZ (Jahre)	Med. ÜZ (Jahre)	p-Werte
Operierte PT-Patienten						
Adeno-Ca	149	81,0	81,6	8,0	-	0,8113 (vs. Adeno) 0,8999 (vs. Adeno)
Adenoakanthom	10	5,4	68,6	6,9	-	
Andere Subtypen	25	13,6	87,6	6,2	-	
Adenosquamös	8					
Klarzellig	1					
Schleimbildend	7					
Plattenepithel-Ca	3					
Undifferenziert	2					
Serös	4					
Nicht operierte PT-Pat.						
Adeno-Ca	35	76,1	64,6	5,2	-	
Adenoakanthom	4	8,7	3/4	-	-	
Andere Subtypen	6	13,0	0/6	-	-	
Adenosquamös	2					
Klarzellig	1					
Schleimbildend	1					
Undifferenziert	1					
Serös	1					
Fehlende Angabe	1	2,2				

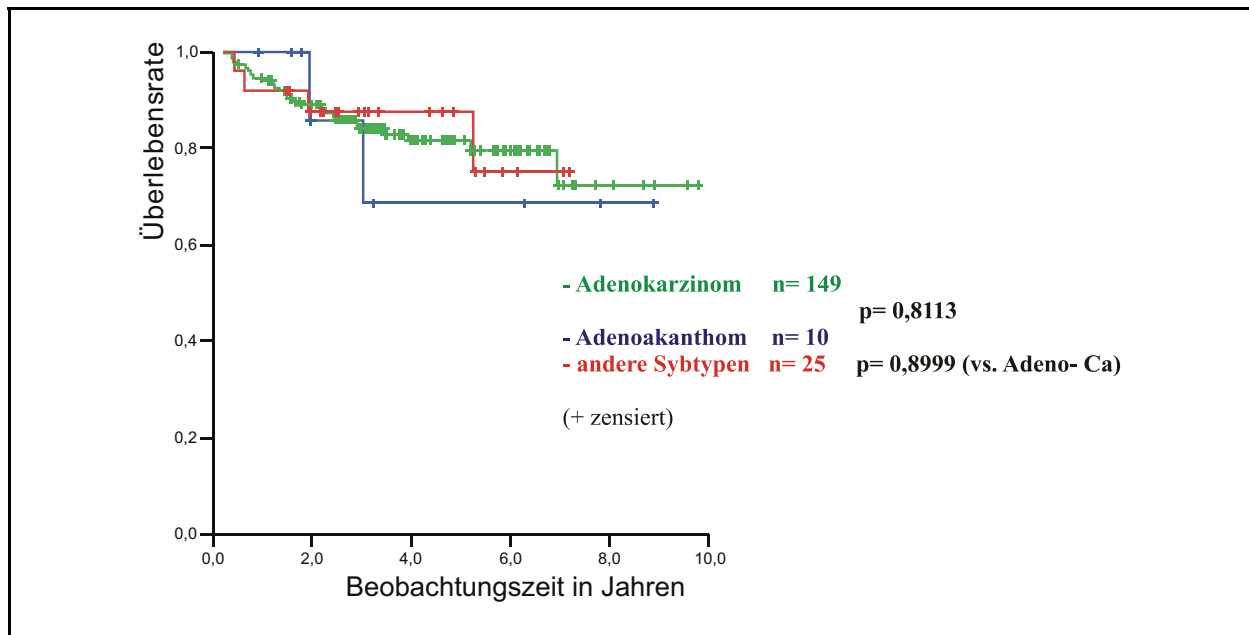


Abb. 11: Überlebensraten der operierten Patientinnen bzgl. histologischer Klassifikation

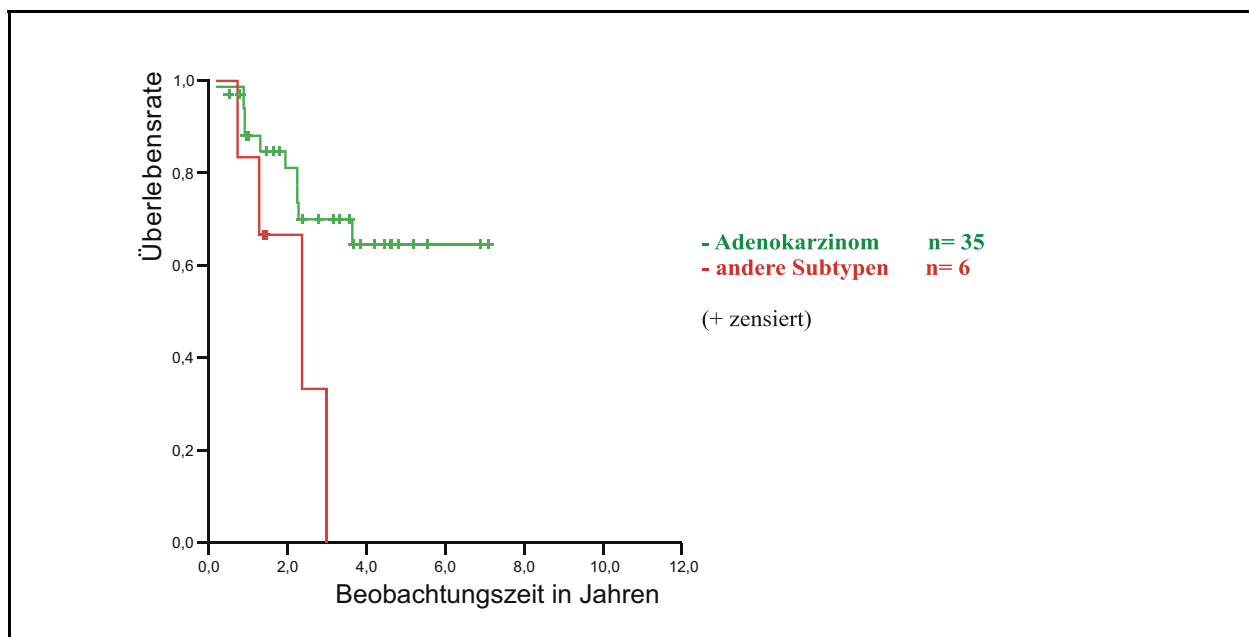


Abb. 12: Überlebensraten der nicht operierten Patientinnen bzgl. histologischer Klassifikation

3.3.3. Histopathologischer Malignitätsgrad (Grading)

Die histopathologische Untersuchung der Operationspräparate bzw. des Kürettagematerials ergab in über der Hälfte aller Fälle gut differenzierte Tumoren (124/230; 53,9%). Weitere 36,5% der Karzinome waren mäßig differenziert (84/230) und 6,1% wurden als schlecht differenziert bewertet (14/230). Bei 8 Präparaten konnte der Differenzierungsgrad nicht

beurteilt werden bzw. fehlten entsprechende Angaben (3,5%). Die Abbildungen 13 und 14 geben einen Überblick über die Verteilung der Differenzierungsgrade in den beiden Patientenkollektiven. Die Verteilungsunterschiede zeigten statistische Signifikanz ($p=0,002$).

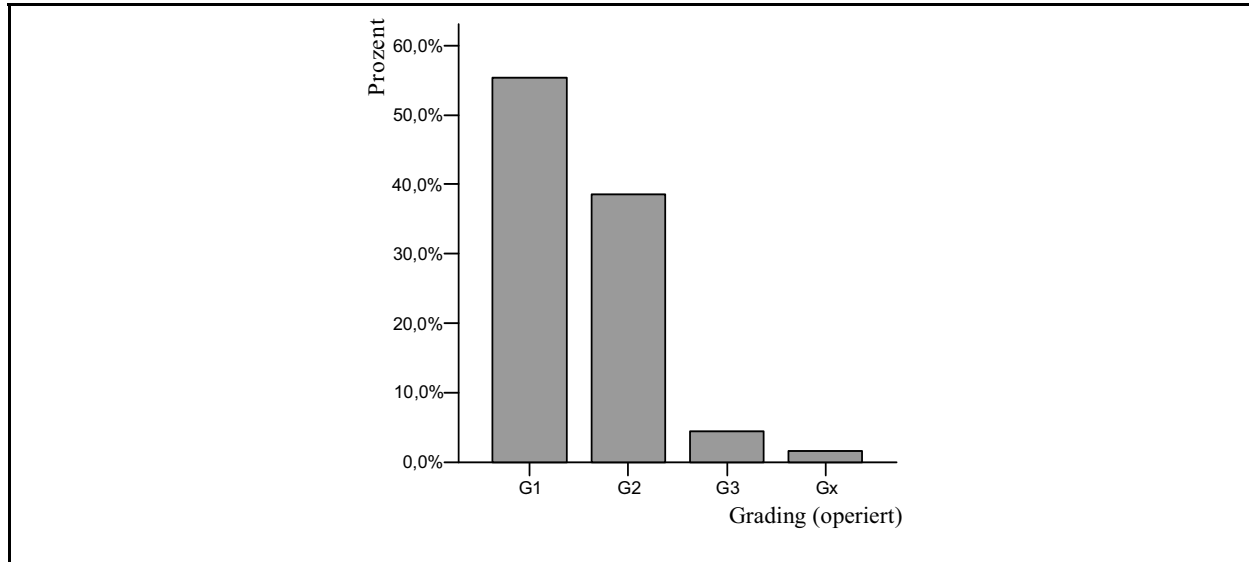


Abb. 13: Histopathologischer Malignitätsgrad (operierte Patientinnen)

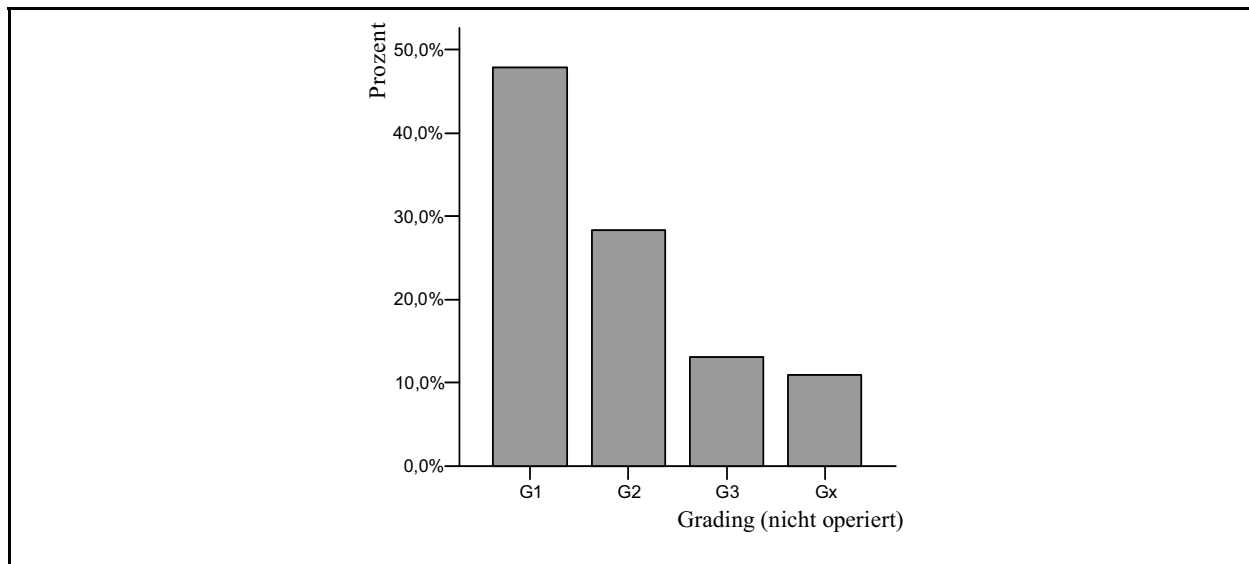


Abb. 14: Histopathologischer Malignitätsgrad (nicht operierte Patientinnen)

Die Überlebensanalyse nach Kaplan und Meier ergab eine Verschlechterung der 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad.

In der operierten Patientengruppe überlebten 88,1% der Fälle mit guter Tumordifferenzierung (G1) 5 Jahre, bereits bei mäßiger Tumordifferenzierung (G2) sank die Überlebensrate auf

74,1%. Die Nachbeobachtungszeit schlecht differenzierter Tumoren war in dieser Patientengruppe auf 3,2 Jahre verkürzt. Zu diesem Zeitpunkt lebten 60% der Patientinnen, jedoch 76,5% bei mäßiger Tumordifferenzierung und 91,5% bei gut differenzierten Tumoren. Der prognostisch günstige Einfluss einer guten Tumordifferenzierung zeigte statistische Signifikanz ($p=0,0118$, Abb. 15, Tab. 20).

Auch bei nicht operierten Patienten zeigte sich ein Überlebensvorteil der gut und mäßig differenzierten Tumoren. So betrugen die 5- Jahres- Überlebensraten 52,3% (G1) und 82,1% (G2). Im Vergleich dazu überlebte keine Patientin mit schlechter Tumordifferenzierung diesen Zeitraum. Statistisch signifikante Ergebnisse ergaben sich nicht (Abb.16, Tab. 20).

Tab. 20: Kumulative Überlebensraten bzgl. histopathologischem Malignitätsgrad

Grading	Patienten n	%	3-JÜR (%)	5-JÜR (%)	MÜZ (Jahre)	Med. ÜZ (Jahre)	p-Werte
operierte Pat.							
G1	102	55,4	91,5	88,1	8,7	-	0,0118 (vs. G1)
G2	71	38,6	76,5	74,1	7,2	-	
G3	8	4,3	60,0	0/8	2,5	-	
Gx	3	1,6	2/3	2/3	-	-	
nicht op. Pat.							
G1	22	47,8	62,8	52,3	4,7	-	0,1694 (vs. G1)
G2	13	28,3	82,1	82,1	8,6	-	
G3	6	13,0	0/6	0/6	-	-	
Gx	5	10,9	4/5	4/5	-	-	

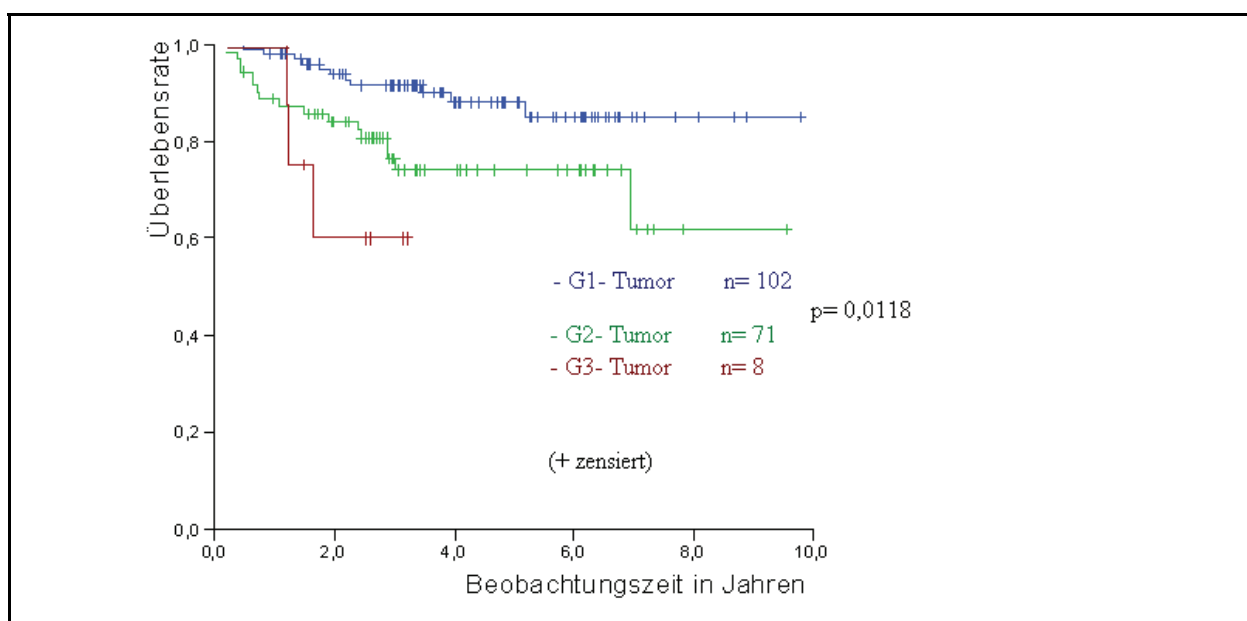


Abb. 15: Überlebensraten der operierten Patientinnen bzgl. Grading

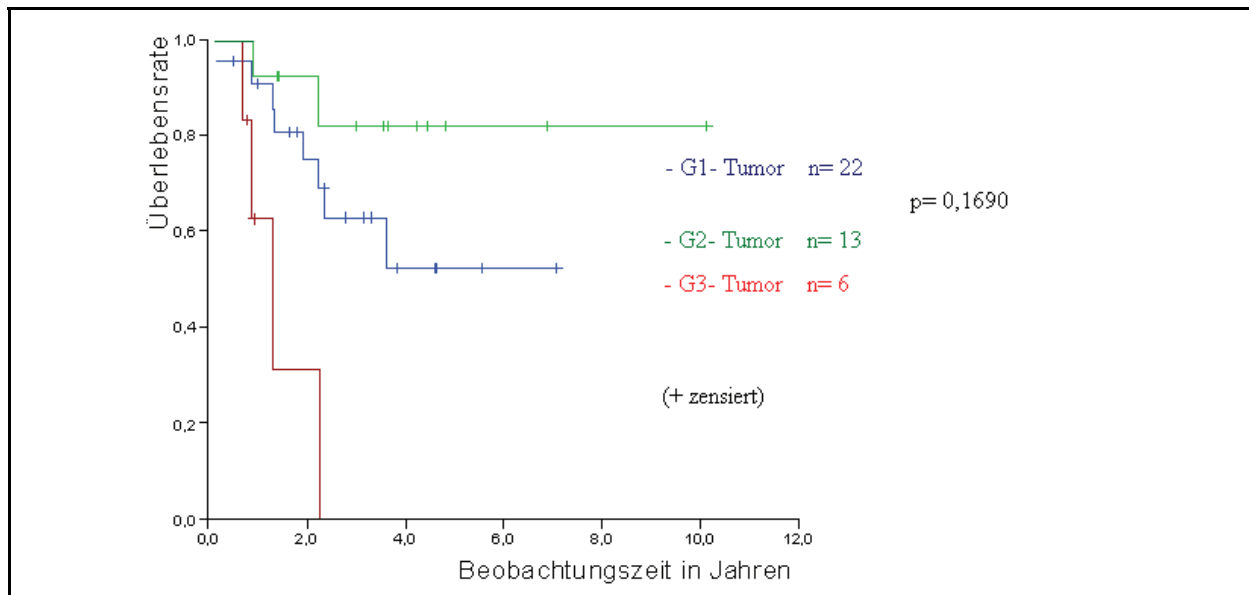


Abb. 16: Überlebensraten der nicht operierten Patientinnen bzgl. Grading

In einer weiteren Untersuchung (χ^2 -Test) stellten wir eine signifikante Beziehung zwischen den Merkmalen Differenzierungsgrad und Tumorstadium ($p= 0,003$, Tab. 21) dar. Dabei zeigte sich, dass gut differenzierte Tumoren mit frühen Tumorstadien assoziiert sind. Wir unterschieden dabei nicht zwischen histopathologischer und klinischer Stadieneinteilung.

59,2% (96/162) der Karzinome im Tumorstadium I waren gut differenziert und nur 5,6% (9/162) wiesen einen schlechten Differenzierungsgrad auf. Ähnliche Verhältnisse zeigten sich auch im Stadium II mit einem Anteil gut und schlecht differenzierter Tumoren von 52,8% (19/36) vs. 8,3% (3/36). Im fortgeschrittenen Tumorstadium III fand sich eine G1-Differenzierung nur noch bei 28,6 % (8/28) der Fälle.

Tab. 21: Beziehung Tumorstadium- Differenzierungsgrad (Gesamtkollektiv)

FIGO-Stadium	G1 (gut) n	G2 (mäßig) n	G3 (gering) n	Gx (unbekannt) n	
I	96	54	9	3	162
II	19	12	3	2	36
III	8	16	2	2	28
IV	1	2	-	1	4
gesamt	124	84	14	8	230

3.3.4. Tumorstadium (Staging)

Die Abhängigkeit des Überlebens vom jeweiligen Stadium der Erkrankung war Gegenstand der folgenden Untersuchung. Aufgrund der hohen Fallzahl von 130 operierten Patientinnen im Stadium I war es möglich, eine getrennte Überlebensanalyse nach Stadien Ia, Ib und Ic durchzuführen. Zugunsten der besseren Übersichtlichkeit und aufgrund geringerer Fallzahlen verzichteten wir auf weitere Unterteilungen in den Stadien II, III, IV bzw. in der klinischen FIGO- Stadieneinteilung. Die Abbildungen 17 und 18 sollen an dieser Stelle noch einmal bildhaft auf die statistisch signifikante Verteilung der Patienten zugunsten früher Tumorstadien aufmerksam machen ($p=0,0001$).

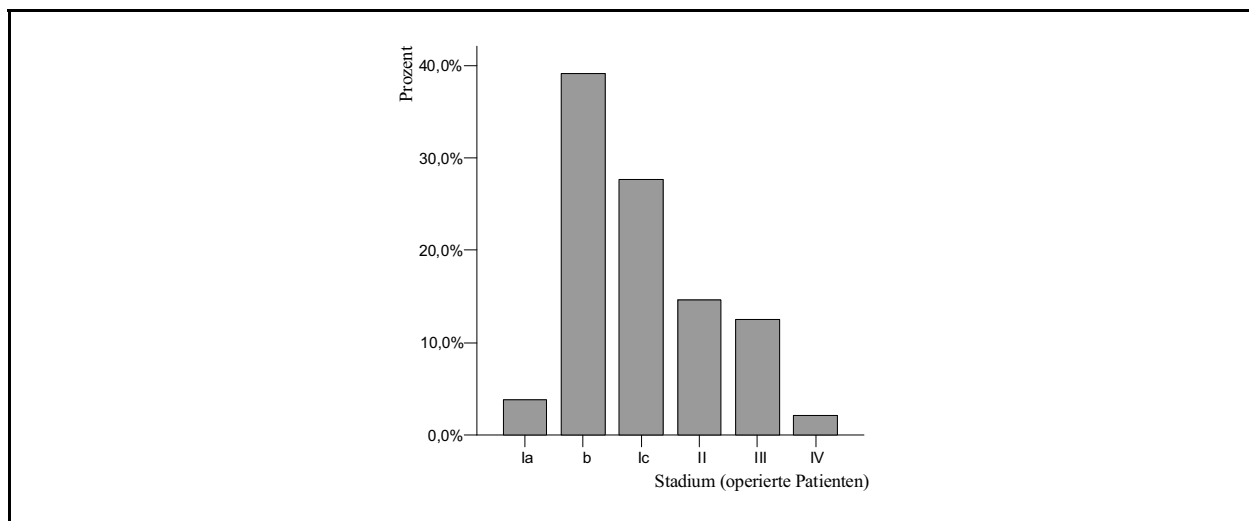


Abb. 17: Stadienverteilung (operierte Patientinnen)

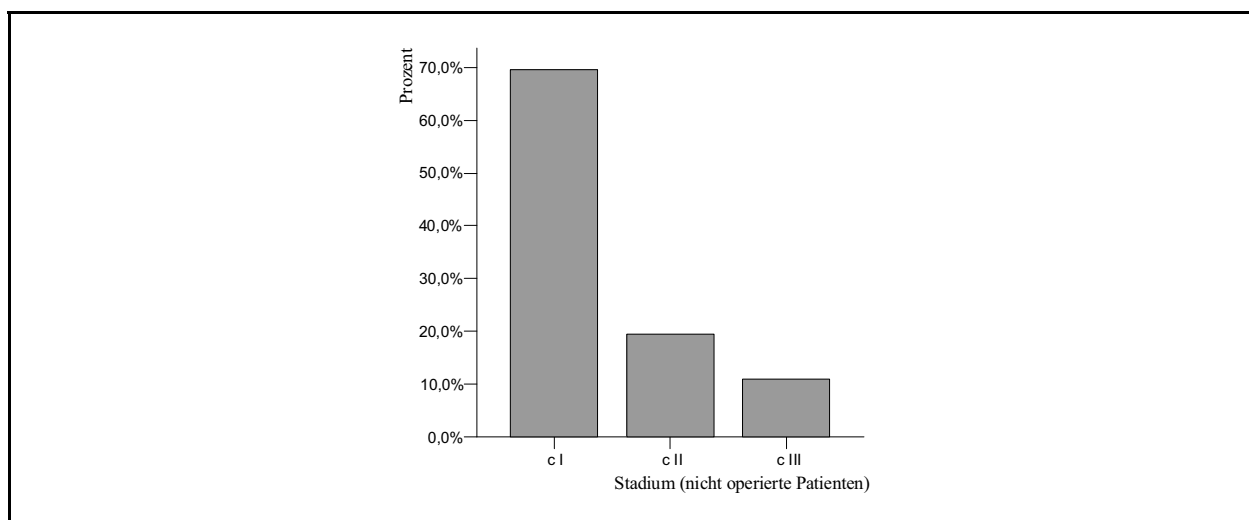


Abb. 18: Stadienverteilung (nicht operierte Patientinnen)

So ergab sich ein hoch signifikanter Überlebensvorteil der operierten Patientinnen im Stadium I mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 92,9% gegenüber den Stadien II (66,2%, $p=0,0001$) III (53,3%; $p=0,0001$) und IV (1/4; $p=0,0001$, Abb. 19, Tab. 22). Die mittlere Überlebenszeit betrug im Stadium I 8,8 Jahre, im Stadium III nur 4,1 Jahre. Die weitere Analyse bezüglich des Stadiums I zeigte tendenziell gleiche Prognosen für die Stadien Ia und Ib. Bei den 7 Patientinnen des Tumorstadiums Ia gab es keine tumorbedingten Todesfälle am Ende der Beobachtungszeit, die 5-Jahres-Überlebensrate des Stadiums Ib betrug 96,6%. Auffallend dazu zeigte sich eine im Vergleich auf 66,2% reduzierte 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium Ic. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ($p=0,0213$, Abb. 20, Tab. 22).

Auch bei den 46 primär bestrahlten Patientinnen zeigten frühe Tumorstadien einen Prognosevorteil. Die Überlebensrate nach 5 Jahren betrug 69,7% im Tumorstadium cI im Gegensatz zu 38,1% im Stadium cII (Abb. 21, Tab. 22).

Wir bildeten nun eine fiktive Patientengruppe aus den Tumorstadien II und III, die einzeln betrachtet nur geringe Fallzahlen aufwiesen. In dieser Fallgruppe betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 38,7% bei einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 3,5 Jahren. Der Überlebensvorteil der im klinischen Stadium I befindlichen Patientinnen gegenüber der Gruppe cII+cIII erwies sich als statistisch signifikant ($p=0,0277$, Tab. 22).

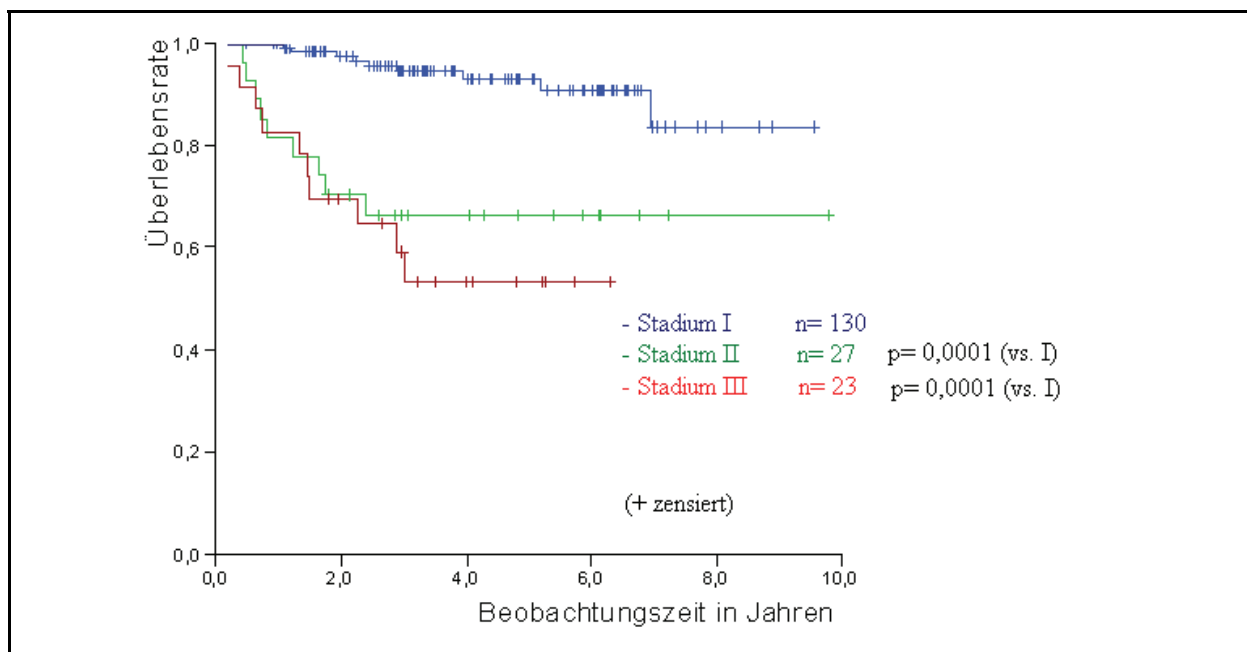


Abb. 19: Überlebensraten der operierten Patientinnen hinsichtlich Tumorstadien

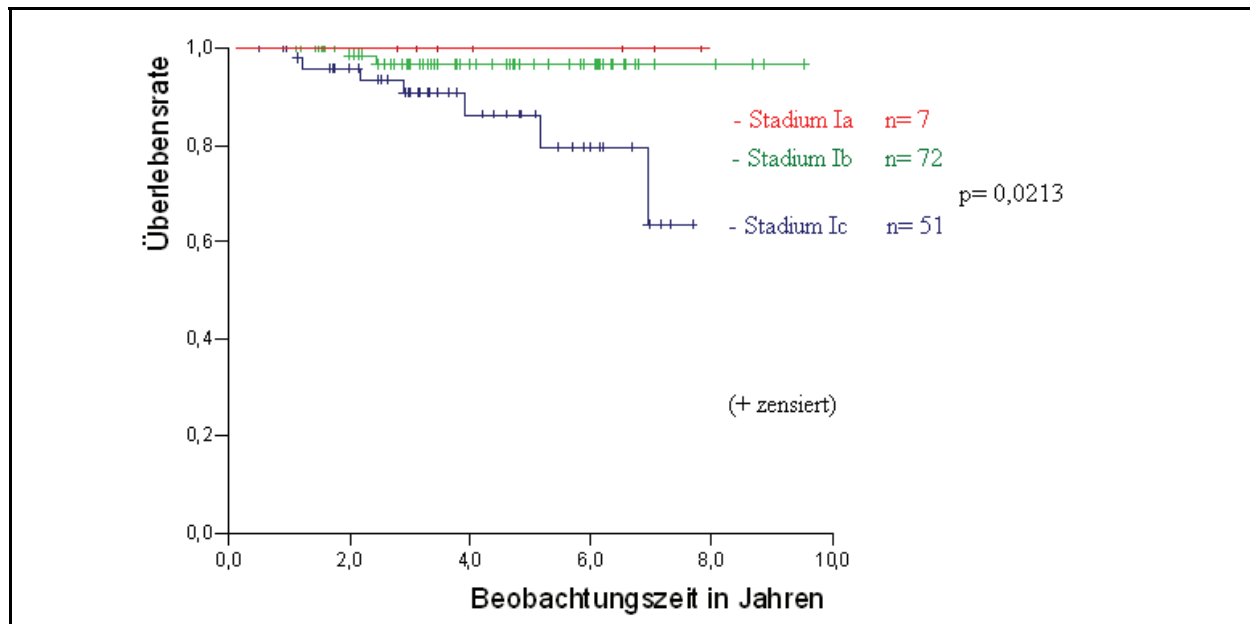


Abb. 20: Überlebensraten der operierten Patientinnen hinsichtlich des Stadiums I

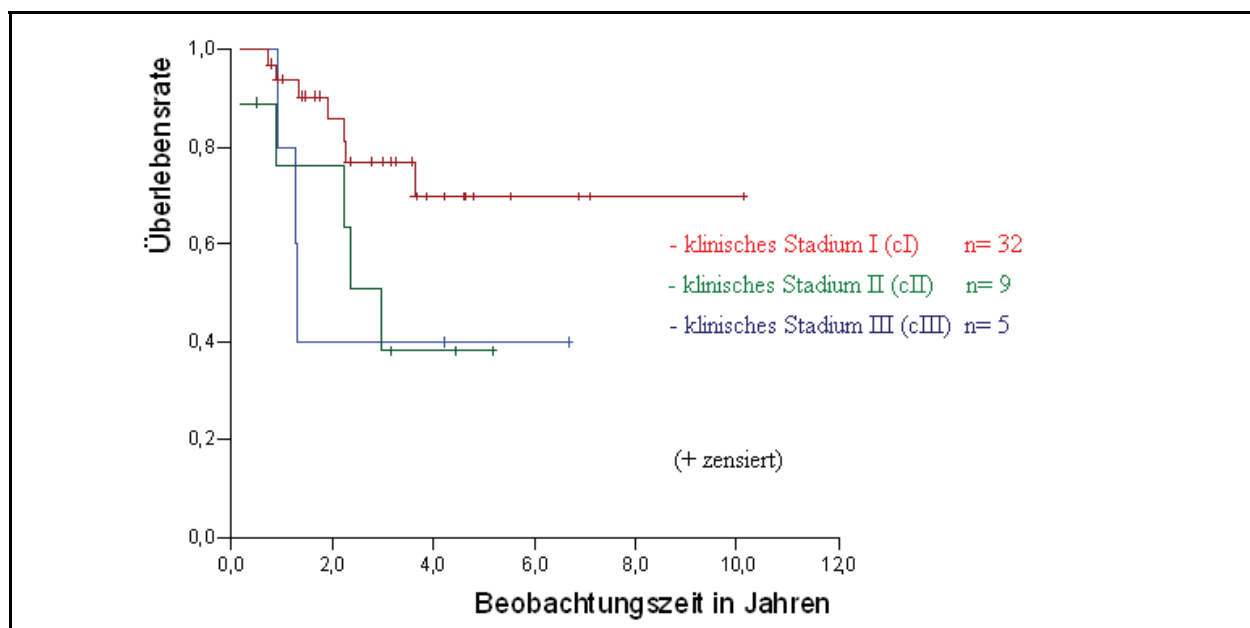


Abb. 21: Überlebensraten der nicht operierten Patientinnen hinsichtlich klinischer Stadien

Tabelle 22: Kumulative Überlebensraten bzgl. Stadieneinteilung

Stadium	Patienten n	5-JÜR (%)	MÜZ (Jahre)	Med. ÜZ (Jahre)	p-Werte
I	130	92,9	8,8	-	
Ia	7	7/7	-	-	
Ib	72	96,6	9,3	-	
Ic	51	86,2	6,7	-	0,0213 (vs. Ib)
II	27	66,2	6,9	-	0,0001 (vs. I)
III	23	53,3	4,1	-	0,0001 (vs. I)
IV	4	1/4	-	-	0,0001 (vs. I)
c I	32	69,7	7,7	-	
c II	9	38,1	3,1	3,0	
c III	5	40,0	3,4	1,3	
c II+c III	14	38,7	3,5	2,4	0,0277 (vs. cI)

Bei 184 operierten Patientinnen untersuchten wir nun die Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Lymphknotenstatus. Prognostisch begünstigt waren Patientinnen, bei denen klinisch oder histopathologisch kein Lymphknotenbefall vorlag. Hier betrugen die 5- Jahres-Überlebensraten 81,7% (c N0) und 90,3% (p N0). Der Überlebensvorteil im Vergleich zu Fällen mit bestätigtem Lymphknotenbefall (p N1; 5- JÜR= 29,6%) zeigte statistische Signifikanz ($p=0,0001$, Abb. 22, Tab. 23).

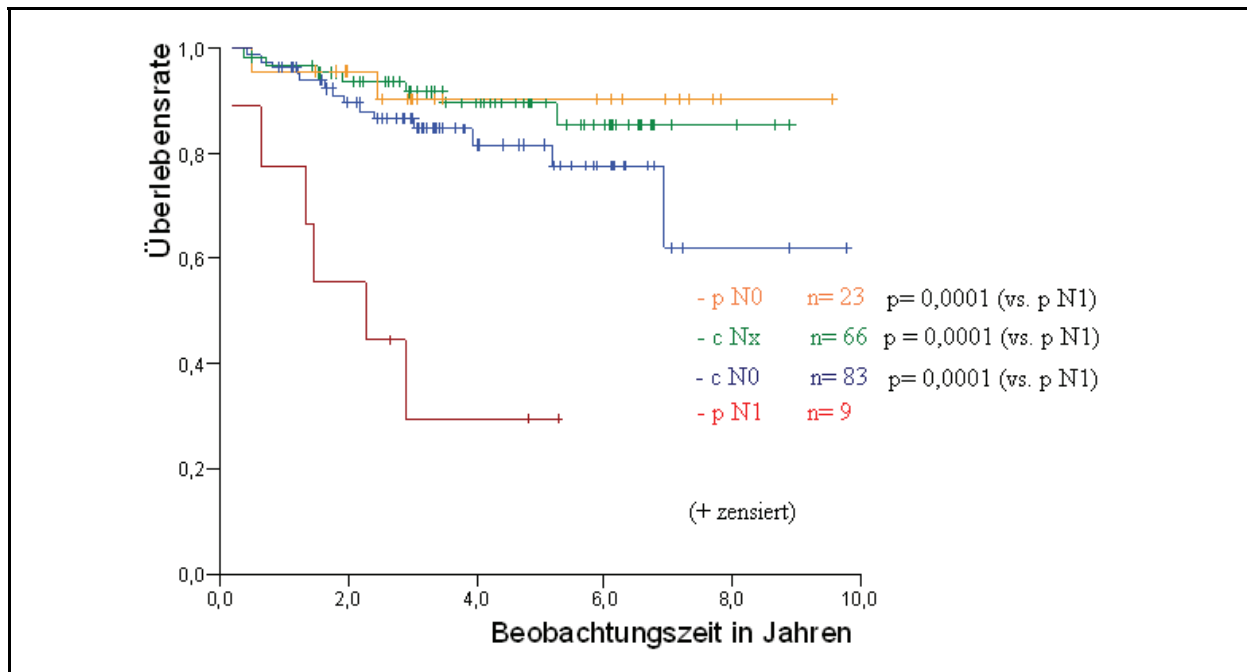
**Abb. 22:** Überlebensraten hinsichtlich Lymphknotenstatus

Tabelle 23: Überlebensraten bezüglich Lymphknotenstatus

N-Kategorie	Patienten n	5-JÜR %	MÜZ (Jahre)	Med. ÜZ (Jahre)	p- Werte
c N0	83	81,7	7,7	-	0,0001 (vs. p N1)
c N1	3	0/3	-	-	
p N0	23	90,3	8,8	-	0,0001 (vs. p N1)
p N1	9	29,6	2,6	2,3	
cNx	66	89,6	8,0	-	0,0001 (vs. p N1)

Tendenziell fanden sich Lymphknotenmetastasen (c N1 oder p N1) vornehmlich bei mäßig differenzierten Tumoren, welche die Uteruswand bis zur äußeren Myometriumhälfte bzw. die Serosa infiltrierten und einen Einbruch in Blut- und/ oder Lymphgefäße zeigten (Tab. 24). Im X²- Test blieb eine Signifikanz der Häufigkeitsverteilung aus.

Tabelle 24: Häufigkeit von Lymphknoten - Metastasen vs. Differenzierungsgrad, Infiltrationstiefe, L/ V- Kategorie

	c N1 oder p N1 (%)	p- Werte
Grading		
G1	38,9	0,183
G2	50,0	
Gx	11,1	
Infiltrationstiefe		
< ½ des Myometriums	8,3	0,595
> ½ des Myometriums	75,0	
bis Serosa	16,7	
L- und V- Kategorie		
L0 V0	16,7	0,513
L1 u./o. V1	41,7	
Lx Vx	41,7	

3.3.5. Infiltrationstiefe

Die Überlebensprognose der Patientinnen wurde entscheidend durch das Ausmaß der karzinomatösen Wandinfiltration des Uterus bestimmt. Bei 6 von 184 operierten Frauen (3,3%) war keine myometrane Infiltration nachweisbar, während der Tumor in 79 Fällen (42,9%) die äußere Hälfte des Myometriums erreichte und in 11 Fällen (6,0%) die gesamte Uteruswand bis hin zur Serosa durchsetzte. Die Untersuchungsergebnisse ließen eine signifikante Verschlechterung der 5-Jahres-Überlebensrate mit zunehmender Infiltrationstiefe

des Tumors erkennen (Tab. 25, Abb. 23). Selbst Patientinnen mit einer Tumordinvasion von mehr als der Hälfte der Uteruswand hatten eine signifikant höhere 5-Jahres-Überlebensrate (76,4%) als Patientinnen, bei denen der Tumor bis zur Serosa vorgedrungen war (40,9%, $p=0,0048$) oder diese überschritt.

Tabelle 25: Überlebensraten bezüglich Infiltrationstiefe

Infiltration	Patienten n	5-JÜR (%)	MÜZ (Jahre)	Med. ÜZ (Jahre)	p-Werte
keine	6	-	-	-	
< ½ des Myometriums	83	90,8	9,0	-	
> ½ des Myometriums	79	76,4	6,2	-	0,0192 (vs. < ½)
gesamte Wand bis Serosa	11	40,9	3,6	3,5	0,0001 (vs. < ½)
unbestimmt	5	5/5	5,7	5,2	0,0048 (vs. > ½)

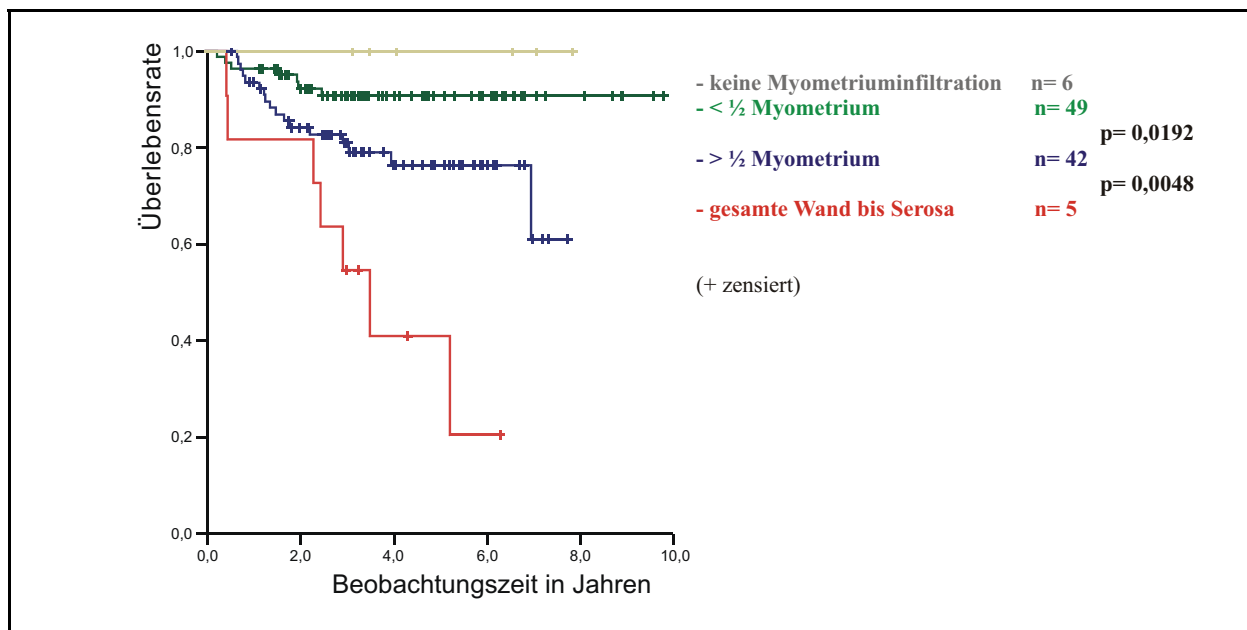


Abb. 23: Überlebensraten bezüglich Wandinfiltration

Wir ermittelten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Wandinfiltration und Tumorstadium ($p=0,0001$). Während im Tumorstadium I 37,7% der Tumoren die äußere Myometriumhälfte bzw. die Serosa infiltrierte, waren es im Stadium II schon 77,8% und im Stadium III 78,3% der Karzinome. Mit Zunahme des Tumorstadiums wuchs somit das Ausmaß der Wandinfiltration (Tab. 26).

Tabelle 26: Wandinfiltration und Tumorstadium

Infiltrationstiefe	Stadium I		Stadium II		Stadium III		Stadium IV	
Keine Infiltration	6	4,6%	-		-		-	
< ½ des Myometriums	74	56,9%	4	14,8%	4	17,4%	1	0,25%
> ½ des Myometriums	47	36,2%	18	66,7%	14	60,9%	-	
gesamte Wand bis Serosa	2	1,5%	3	11,1%	4	17,4%	2	0,5%
unbestimmt	1	0,8%	2	7,4%	1	4,3%	1	0,25%
	130	100%	27	100%	23	100%	4	100%

Weiterhin untersuchten wir die Beziehung zwischen Wandinfiltration und Differenzierungsgrad. Es zeigte sich eine Zunahme der Infiltrationstiefe mit abnehmendem Differenzierungsgrad der Tumoren. 52,9 % der gut differenzierten Karzinome waren auf das Endometrium beschränkt oder infiltrierten die innere Myometriumhälfte. Im Gegensatz dazu infiltrierten 87,5% der G3- Tumoren die äußere Myometriumhälfte oder die Serosa (Tab. 27). Der dargestellte Zusammenhang zeigte sich grenzwertig signifikant ($p=0,047$).

Tabelle 27: Wandinfiltration und Differenzierungsgrad

Infiltrationstiefe	G1		G2		G3		Gx	
keine	5	4,9%	1	1,4%	-		-	
< ½ des Myometriums	49	48,0%	33	46,5%	1	12,5%	-	
> ½ des Myometriums	42	41,2%	29	40,8%	6	75,0%	2	66,7%
gesamte Wand bis Serosa	5	4,9%	5	7,0%	1	12,5%	-	
unbestimmt	1	1,0%	3	4,2%	-		1	33,3%
	102	100%	71	100%	8	100%	3	100%

3.3.6. Tumorgroße

In 124 auswertbaren Fällen ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Tumoren kleiner als 3 cm. Die mittlere Überlebenszeit betrug für diese Gruppe, bestehend aus 52 Fällen, 8,1 Jahre und die Überlebensrate nach 5 Jahren war mit 93,9% deutlich höher als in der Patientengruppe mit Tumoren größer als 3 cm. Hier erreichte sie nur 66,3% bei einer mittleren Überlebenszeit von 6,5 Jahren ($p=0,0010$, Abb. 24, Tab. 28).

Tabelle 28: Überlebensraten bezüglich Tumorgroße

Tumorgroße	Patienten n	5-JÜR (%)	MÜZ (Jahre)	Med. ÜLZ	p-Wert
> 3 cm	72	66,3	6,5	-	0,0010
< 3 cm	52	93,9	8,1	-	
fehlende Angaben	60				

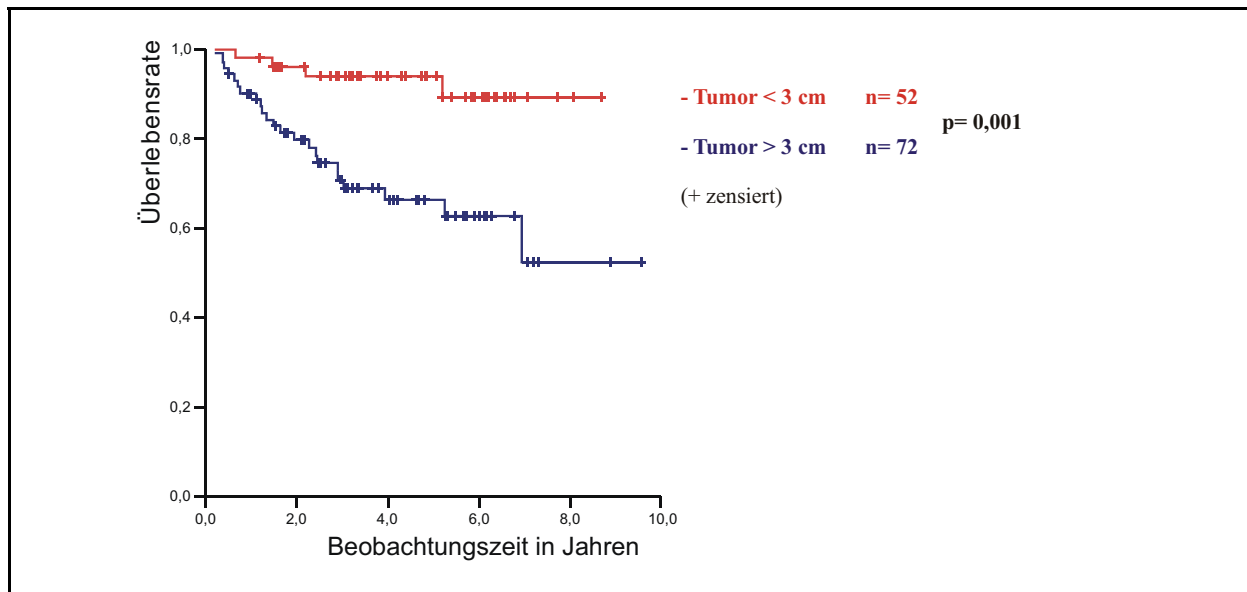


Abb. 24: Überlebensraten bezüglich Tumorgroße

3.3.7. Blut- und Lymphbahninvasion

Die histopathologischen Untersuchungen am Tumormaterial der 184 Patientinnen, die primär einer Operation zugeführt wurden, ergaben in 31 Fällen positive Ergebnisse bezüglich eines intramuralen Gefäßeinbruches der Tumorzellen und/oder einer Lymphangiosis carcinomatosa (Tab. 29, Abb. 25).

Tabelle 29: Überlebensraten bezüglich L- und V- Klassifikation

L-und V-Kategorie	Patienten n	5-JÜR %	MÜZ (Jahre)	Med. ÜZ (Jahre)	p- Wert
L0 V0	112	92,3	8,9	-	
L1 u./o. V1	31	66,8	7,0	-	0,0020 (vs. L0 V0)
Lx Vx	41	66,3	5,0	5,2	0,0001 (vs. L0 V0)

Die Überlebensrate nach 5 Jahren von Patientinnen ohne Blut- und Lymphbahninvasion des Tumors übertraf mit 92,3% deutlich das Ergebnis der positiven Fälle (66,8%). Dieser aufgezeigte Prognosevorteil erwies sich statistisch signifikant ($p=0,0020$). In 41 Fällen fehlten Angaben zur L- und V-Klassifikation in der histologischen Befundung (LxVx). In dieser Fallgruppe betrug die 5- Jahres- Überlebensrate 66,3%. Auch dieser Unterschied hinsichtlich des Überlebens zeigte im Vergleich zu negativen Fällen statistische Signifikanz ($p=0,0001$).

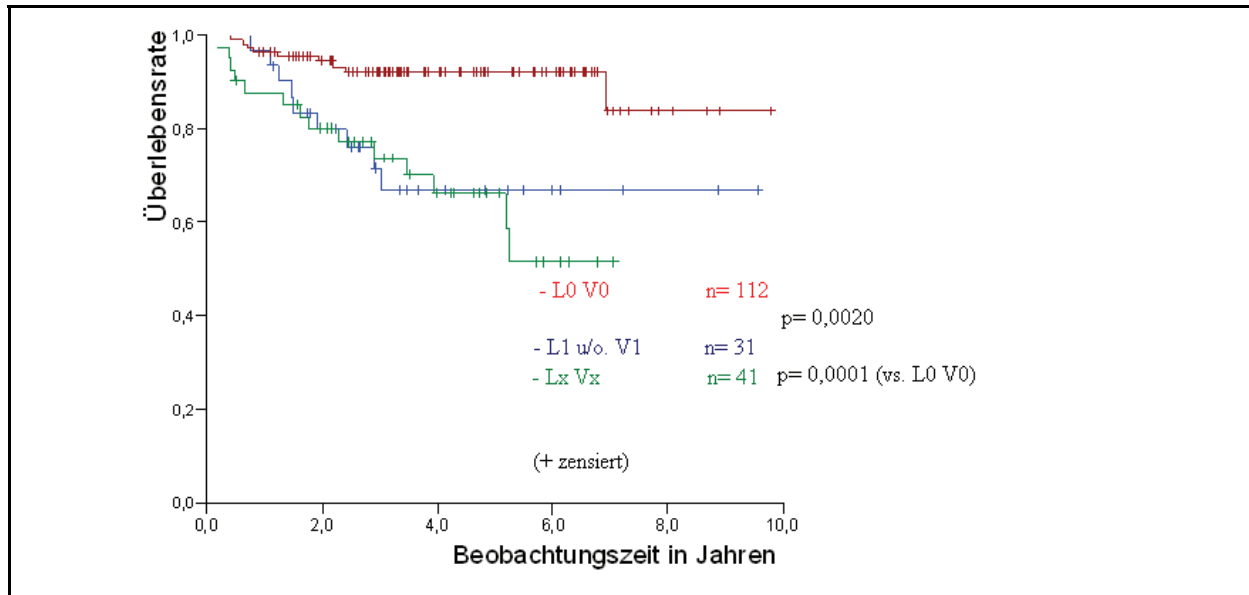


Abb. 25: Überlebensraten bezüglich Blut- und Lymphbahninvasion

3.3.8. Peritonealzytologie

Zur Beurteilung des Wertes einer positiven Peritonealzytologie als unabhängiger Prognosefaktor führten wir eine Überlebensanalyse an 173 abdominal hysterektomierten Patientinnen durch. In 9 Fällen wurden Tumorzellen in der Peritoneallavage nachgewiesen. Da in den histopathologischen Befunden die Peritonealzytologie nur bei positivem Befund Erwähnung fand, werteten wir in unserer Untersuchung fehlende Angaben als negative Ergebnisse. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen mit Tumorzellnachweis in der Peritoneallavage betrug nur 33,3% im Gegensatz zu 84,6% bei negativ bewerteter Peritonealzytologie. Dieser Unterschied spiegelte sich auch in der durchschnittlichen Überlebenszeit wieder. Diese fiel mit 3,4 Jahren bei den 9 positiven Fällen deutlich geringer aus als bei den negativen Fällen mit einer mittleren Überlebenszeit von 8,2 Jahren. Das Ergebnis wurde als hoch signifikant ausgewiesen ($p=0,0001$, Abb. 26, Tab. 30).

Tabelle 30: Überlebensraten bezüglich Peritonealzytologie

Peritonealzytologie	Patienten n	5-JÜR %	MÜZ (Jahre)	Med. ÜZ (Jahre)	p- Werte
negativ	164	84,6	8,2	-	0,0001
positiv	9	33,3	3,4	3,0	

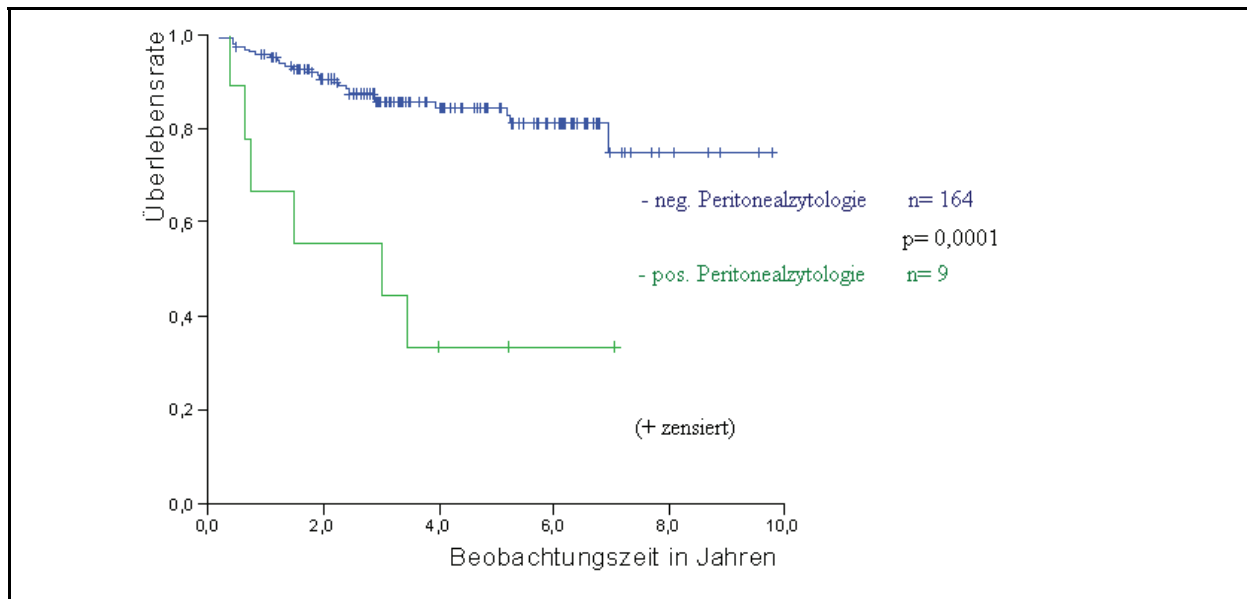


Abb. 26: Überlebensraten bezüglich Peritonealzytologie

3.4. Einfluss der Therapie

Den Prognosevorteil der Patientinnen, die primär einer Operation zugeführt wurden, stellten wir schon im Abschnitt „Überlebensraten des Gesamtkollektivs“ dar.

Wir ermittelten nun die Behandlungsergebnisse der stadienangepassten Therapieschemata bezüglich der Überlebenszeit. Im Tumorstadium Ia erhielten 7 Frauen unseres Patientenkollektivs eine postoperative strahlentherapeutische Behandlung, um bei fehlender intraoperativer Entfernung einer Vaginalmanschette das Rezidivrisiko zu minimieren. Keine Patientin verstarb an den Folgen der Tumorerkrankung (Tab. 31).

Im Tumorstadium Ib erhielt die Mehrzahl der Patientinnen routinemäßig eine postoperative Brachytherapie. Die mittlere Überlebenszeit betrug in dieser Fallgruppe 8,8 Jahre bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 98,1%. Weitere 10 Fälle wurden aufgrund eines erhöhten Risikoprofils kombiniert bestrahlt und erreichten eine mittlere Überlebenszeit von 8,8 Jahren bei einer Überlebensrate von 88,9% nach 5 Jahren. Der Vergleich dieser beiden Therapieschemata im Tumorstadium Ib ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich eines Überlebensvorteils. Die mittlere Überlebenszeit von 44 Patientinnen des Stadiums Ic, die postoperativ kombiniert bestrahlt wurden, betrug 6,8 Jahre bei einer Überlebensrate von 85,9% nach 5 Jahren.

Die Entscheidung zur kombinierten Nachbestrahlung führte bei Patientinnen des Stadiums II zu einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 5,4 Jahren, im Stadium III betrug sie noch 4,5

Jahre. Die 5-Jahres-Überlebensraten der Tumorstadien II und III wurden mit 70,3 % und 62,3% berechnet (Tab. 31).

Patientinnen im Stadium IV wurden unter palliativer Zielsetzung einer individuellen Strahlentherapie zugeführt, in einem Fall eines serösen Endometriumkarzinoms mit zusätzlicher Chemotherapie.

Tabelle 31: Überlebensraten der operierten Patientinnen bzgl. Therapie

Therapiemodus OP +	Patienten n	5-JÜR %	MÜZ (Jahre)	Med. ÜZ (Jahre)	p-Werte
Stadium Ia					0,1726 (vs. AI-KT)
AI-KT	6	100,0	-	-	
kombinierte RT	1	0/1	-	-	
Stadium Ib					
AI-KT	61	98,1	8,8	-	
kombinierte RT	10	88,9	8,8	-	
perk. pelv. RT	1	0/1	1,4	1,4	
Stadium Ic					
Kombinierte RT	44	85,9	6,8	-	
AI-KT	3	3/3	-	-	
perk. pelv. RT	4	3/4	5,0	6,9	
Stadium II					
kombinierte RT	24	70,3	5,4	-	
AI-KT	2	1/2	5,8	1,8	
perk. pelv. RT	1	0/1	0,4	0,4	
Stadium III					
kombinierte RT	20	62,3	4,5	-	
perk. pelv. RT	2	0/2	2,2	1,5	
komb. RT + CT	1	0/1	0,6	0,6	
Stadium IV					
kombinierte RT	1	0/1	0,4	0,4	
perk. pelv. RT	2	1/2	4,4	3,5	
perk. RT + CT	1	0/1	1,9	1,9	

Mit der definitiven Strahlentherapie steht auch bei allgemeiner Inoperabilität eine kurative Behandlungsmethode zur Verfügung. Bis auf 8 Fälle, bei denen das gängige Behandlungsschema aus verschiedenen Gründen nicht angewandt werden konnte, wurden an unserer Klinik alle inoperablen, primär bestrahlten Patientinnen mit der Kombination aus Brachy- und Perkutantherapie behandelt. So betrug die Überlebensrate nach 5 Jahren im klinischen Stadium I noch 70,3%, im klinischen Stadium II 29,2%. Von zwei kombiniert bestrahlten Patientinnen des Stadiums c III überlebte eine den Zeitraum von 5 Jahren (Tab. 32).

Tabelle 32: Überlebensraten der nicht operierten Patientinnen bzgl. Therapie

Primärtherapie	Patienten n	4-JÜR (%)	5-JÜR (%)	MÜZ (Jahre)	Med. ÜZ (Jahre)
Stadium c I					
kombinierte RT	28	70,3	70,3	7,7	-
perk. pelv. RT	4	2/4	-	3,2	2,3
Stadium c II					
kombinierte RT	8	29,2	29,2	2,8	2,4
perk. pelv. RT	1	1/1	-	4,4	4,4
Stadium c III					
kombinierte RT	2	1/2	1/2	3,8	0,9
perk. pelv. RT	3	1/3	-	2,3	1,3

3.4.1. Radiotherapie

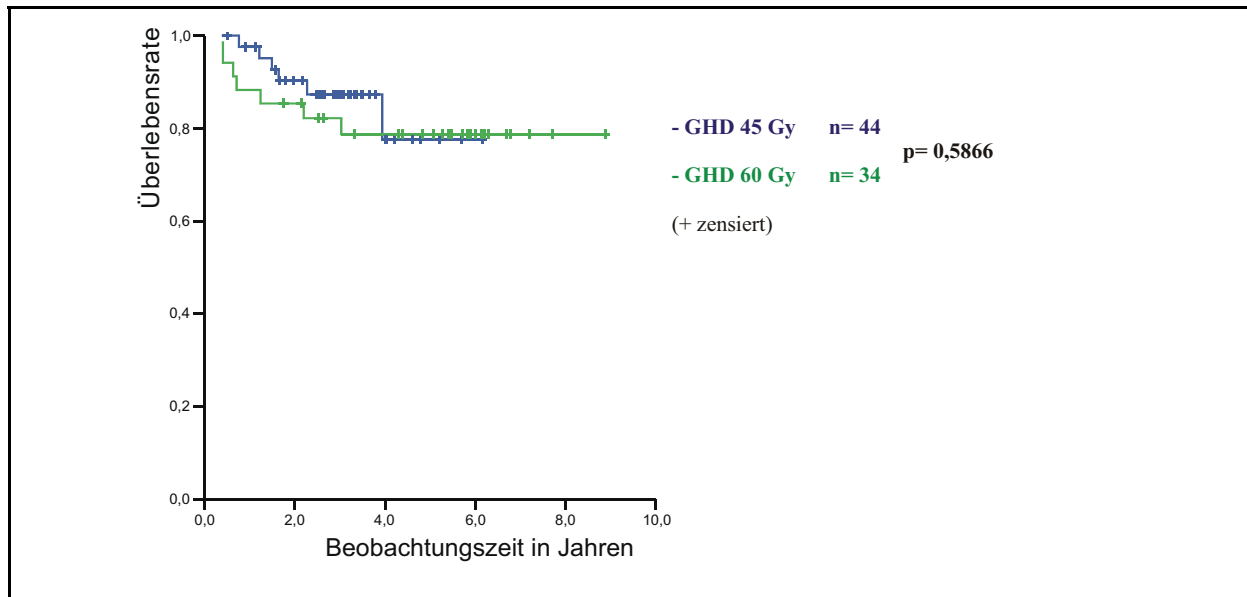
3.4.1.1. Bestrahlungsdosen bei kombinierter Brachy- und Perkutanbestrahlung

Im Erhebungszeitraum von 1994-2000 wurde an unserer Klinik die perkutane Bestrahlung des kleinen Beckens im Rahmen der postoperativen kombinierten Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms hinsichtlich der Bestrahlungsdosen modifiziert. Bei unveränderter Brachytherapie mit Gesamtherddosen von 15 Gy wurde bis Ende 1997 die perkutane Beckenbestrahlung mit Einzeldosen von 2 Gy bis zu einer Gesamtherddosis von 60 Gy durchgeführt. Danach verringerte sich die Einzeldosis auf 1,8 Gy. Bei durchschnittlich 25 Fraktionen wurde nun eine Gesamtherddosis von 45 Gy erreicht. Ziel unserer Untersuchung war es, diese beiden Therapieansätze bezüglich des Überlebens miteinander zu vergleichen. So ergab sich, dass im Auswertungszeitraum in 34 Fällen das kleine Becken mit einer Gesamtherddosis von 60 Gy bestrahlt wurde und in 44 Fällen mit 45 Gy. Die Bestrahlungen erfolgten einmal täglich, 5mal wöchentlich. In keinem der betrachteten Fälle musste die Bestrahlung vor Erreichen der geplanten Gesamtherddosis abgebrochen werden.

Die 5-Jahres-Überlebensraten beider Gruppen unterschieden sich kaum und betrugen 77,6% bei einer Gesamtherddosis von 45 Gy bzw. 78,7% bei 60 Gy. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz (Abb. 26, Tab. 33).

Tabelle 33: Überlebensraten bzgl. unterschiedlicher Gesamtherddosen

GHD in Gy	Patienten n	5-JÜR %	MÜZ (Jahre)	Med. ÜZ (Jahre)	p-Wert
45 Gy	44	77,6	5,3	-	0,5866
60 Gy	34	78,7	7,3	-	

**Abb. 27:** Überlebensraten bei postoperativer kombinierter Bestrahlung bzgl. GHD

Nun verglichen wir die Behandlungsergebnisse beider Therapieansätze in den einzelnen Tumorstadien. Bei insgesamt geringen Fallzahlen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Im Stadium I unterschieden sich die 5- Jahres- Überlebensraten mit 94,4% bei einer Gesamtherddosis von 60 Gy sowie 79,9% bei 45 Gy, allerdings auch hier nicht statistisch signifikant. (Abb. 28, Tab. 34).

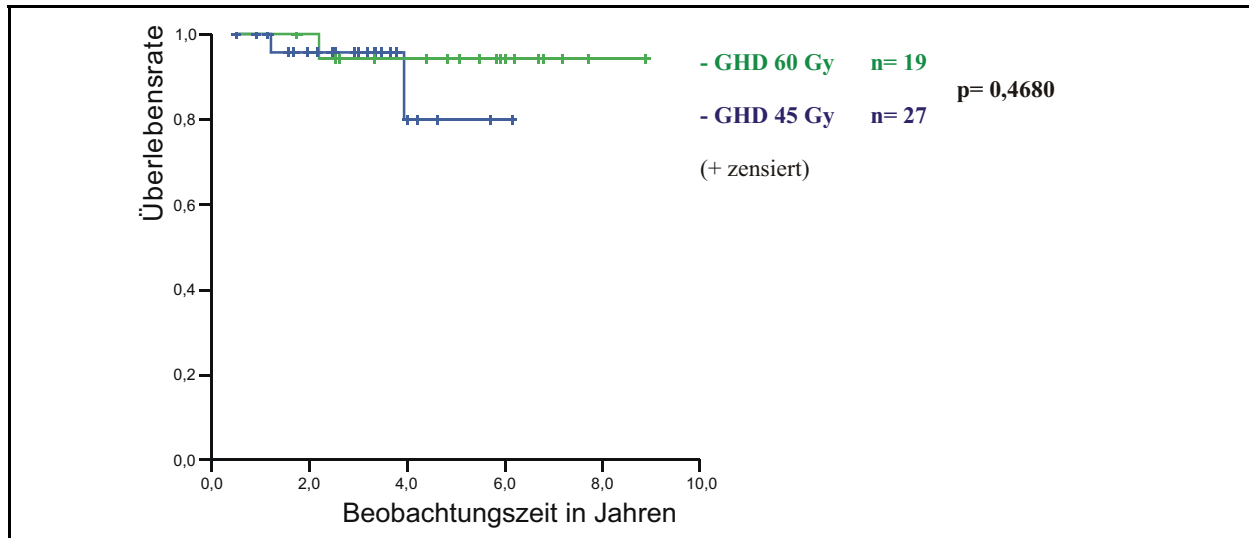


Abb. 28: Überlebensraten bei postoperativer kombinierter Bestrahlung bzgl. GHD - Stadium I

Tabelle 34: Überlebensraten bzgl. unterschiedlicher Gesamtherddosen – Stadieneinteilung

GHD in Gy	Patienten n	5-JÜR %	MÜZ (Jahre)	Med. ÜZ (Jahre)	p-Werte
Stadium I					
45 Gy	27	79,9	5,6	-	0,4680
60 Gy	19	94,4	8,5	-	
Stadium II		4-JÜR in %			
45 Gy	6	83,3	3,6	-	
60 Gy	9	66,7	4,4	-	
Stadium III		5-JÜR in %			
45 Gy	11	70,1	4,1	-	
60 Gy	6	60,0	4,4	-	

Im Tumorstadium II war der Nachbeobachtungszeitraum auf 4 Jahre begrenzt. Hier betrug die Überlebensrate 83,3% bei 45 Gy GHD im Gegensatz zu 66,7% bei einer GHD von 60 Gy (Tab. 34). Auch im Tumorstadium III wurde die höhere 5-Jahres-Überlebensrate mit 70,1% bei einer GHD von 45 Gy ermittelt (Tab. 34). Aufgrund der geringen Fallzahlen verzichteten wir auf die Angabe der Wahrscheinlichkeitswerte (p-Werte).

3.4.1.2. Therapiekomplicationen

Im Hinblick auf strahlenbedingte Nebenwirkungen ermittelten wir die Häufigkeiten akuter Nebenwirkungen am Gastro-Intestinaltrakt, an Harnblase und Urethra, lokal an der Haut/Unterhaut sowie an Schleimhäuten. Bei der Auswertung berücksichtigten wir Fälle, die

entweder mit alleiniger Brachytherapie behandelt wurden (n= 72) oder eine kombinierte Bestrahlung erhielten (n= 138). Die Verteilung der akuten Nebenwirkungen in Bezug zum eingesetzten Bestrahlungsmodus wird in Tabelle 35 dargestellt.

Insgesamt kam es bei 80,2% der postoperativ bestrahlten Patientinnen zur Ausbildung akuter Therapiefolgen, wobei in 36,1% mehr als 1 Organsystem betroffen war. Die Inzidenz früher Nebenwirkungen war bei kombinierter Bestrahlung mit 93% deutlich höher als bei alleiniger Kontaktbestrahlung der Scheide (62,5%, p= 0,001).

Im Rahmen der primären Radiotherapie entwickelten 92,1% der so behandelten Patientinnen frühe Therapiekomplicationen.

Tabelle 35: Akute Nebenwirkungen (CTC-Klassifikation) je Organ und Therapie

Akute NW	AI-KT		komb. RT			
	operiert n =72	%	operiert n =100	%	nicht operiert n =38	%
Gastro-Intestinaltrakt						
Übelkeit						
Grad 1	-		13	13,0	6	15,8
Grad 2	-		-		1	2,6
Grad 3	-		-		1	2,6
Diarrhoe						
Grad 1	4	5,6	43	43,0	23	60,5
Grad 2	-		18	18,0	4	10,5
Grad 3	-		1	1,0	-	
Harnblase und Urethra						
radiogene Zystitis						
Grad 1	7	9,7	19	19,0	9	23,7
Grad 2	-		2	2,0	-	
Dysurie						
Grad 1	-		11	11,0	3	7,9
vermehrter Harndrang						
Grad 1	-		29	29,0	9	23,7
Grad 2	-		5	5,0	-	
Vaginalschleimhaut						
radiogene Kolpitis						
Grad 1	6	8,3	6	6,0	5	13,1
Erythem						
Grad 1	23	31,9	20	20,0	2	5,3
Grad 2	4	5,6	3	3,0	1	2,6
Radiogene Dermatitis						
Grad 1			29	29,0	15	39,5
Grad 2			19	19,0	3	7,9

Nach alleiniger Kontaktbestrahlung der Scheide fanden sich abgesehen von der akuten Rötung der Vaginalschleimhaut, die in 37,5% auftrat, nur geringe Nebenwirkungsraten unter 10% mittleren Schweregrades (Grad 1+ Grad 2).

Eine erwartungsgemäß höhere Komplikationsrate trat dann auf, wenn die Bestrahlung auf das Becken ausgedehnt wurde. In 2 Fällen musste die Therapie komplikationsbedingt kurzzeitig unterbrochen werden. Nebenwirkungen am Gastrointestinaltrakt waren dabei am häufigsten. Insgesamt entwickelten 62% der postoperativ bestrahlten und sogar 71% der primär bestrahlten Patientinnen Diarrhoen, in einem Fall als Nebenwirkung 3. Grades. Im Vergleich dazu traten bei keiner Patientin, die eine alleinige Brachytherapie erhielt, mäßige oder starke Nebenwirkungen am Gastrointestinaltrakt auf. Lediglich bei 4/72 Patientinnen (5,6%) wurde eine leichte Darmirritation Grad 1 festgestellt.

Insgesamt brach keine Patientin die Therapie aufgrund zu starker Nebenwirkungen ab. Weiterhin ermittelten wir die Häufigkeiten von Strahlenkolitiden als Spätreaktion des Darmes auf die Radiotherapie. 7 Patientinnen entwickelten diese Nebenwirkung durchschnittlich 11 Monate nach Beendigung der Bestrahlung (Minimum: 9,1 Monate- Maximum: 20,5 Monate). In allen Fällen handelte es sich um kombiniert bestrahlte Patientinnen, davon in 3 Fällen postoperativ durchgeführt. Die Gesamtherddosen im Zielgebiet des kleinen Beckens reichten von 43,2 Gy bis 64 Gy (Tab. 36). Die begleitende Kontaktbestrahlung der Scheide wurde in allen Fällen bis zur geplanten Gesamtherddosis von 15 Gy bei postoperativer Radiatio bzw. 40 Gy bei primär bestrahlten Patientinnen durchgeführt.

Tabelle 36: Chronische Nebenwirkungen (Darm) – GHD der Beckenbestrahlung

GHD bei perkutaner Strahlentherapie (Gy)	Anzahl n
43,2	1
45,0	3
60,0	2
64,0	1

3.5. Rezidivverhalten

Im gesamten Auswertungszeitraum gingen 44 Patientinnen der Nachbeobachtung verloren. Bei 186 auswertbaren Patientinnen kam es in 37 Fällen (19,9%) zur erneuten Tumormanifestation, entweder als lokoregionäre Rezidive, Fernmetastasierung oder gemischte Manifestationsform. Insgesamt traten 30 Rezidive bei 153 primär operierten

Patientinnen auf (19,6%), davon 7 lokoregionäre Rezidive (4,6%), 18 Fernmetastasen (11,8%) und 5 gemischte Manifestationen mit simultanem Auftreten von lokoregionärem Rezidiv und Fernmetastasen (3,3%). Von 33 primär radiotherapeutisch behandelten Patientinnen entwickelten 7 ein erneutes Tumorwachstum (21,2%). Dabei handelte es sich in 5 Fällen um lokoregionäre Rezidive (15,2%) und in nur 2 Fällen um Fernmetastasen (6,1%, Tab. 37).

Tabelle 37: Rezidivverhalten (n= 186)

Lokalisation	operierte Pat. n= 153	nicht operierte Pat. n= 33
vaginales Rezidiv	5 3,3%	1 3,0%
extravaginales pelvines Rezidiv	2 1,3%	4 12,1%
Fernmetastasen	18 11,8%	2 6,1%
lokoreg. Rezidiv + Fernmetastasen	5 3,3%	-
Vagina + Fernmetastasen	3	
Becken + Fernmetastasen	2	
gesamt	30 19,6%	7 21,2%

Die mediane Zeit bis zur Rezidivmanifestation betrug bei den operierten und primär bestrahlten Patientinnen 12 Monate und 10 Monate nach Primärtherapie.

Am häufigsten handelte es sich bei Fernmetastasen um pulmonale oder ossäre Herde. Einen Überblick gibt Tabelle 38.

Tabelle 38: Metastasenlokalisationen (alleinige Metastasierung und gemischte Manifestation)

Lokalisation	operierte Pat.	nicht operierte Pat.
Lunge	5	1
Knochen	6	-
Leber	2	1
Gehirn	3	-
Peritoneum	4	-
Lymphknoten		
supraklavik.	2	-
paraaortal	1	-
gesamt	23	2

Wir betrachteten nun die Beziehung zwischen Rezidivlokalisierung und angewandter Primärtumorthherapie (Tab. 39). Dabei fiel auf, dass bei zusätzlicher externer Beckenbestrahlung die Häufigkeit einer Fernmetastasierung zunahm. Patientinnen, die

postoperativ eine alleinige Kontaktbestrahlung der Scheide erhielten, entwickelten in nur 1,6% der Fälle Fernmetastasen (1/ 62). Diese Rate stieg bis auf 13,8% bei kombiniert bestrahlten Patientinnen (11/ 80), die aber schon bei Diagnosestellung fortgeschrittenere Tumorstadien aufwiesen. Am häufigsten bildeten sich Fernmetastasen bei Frauen, die postoperativ ausschließlich eine externe Beckenbestrahlung erhielten (4/ 9, 44,4%).

Dieses Muster ließ sich bei geringen Fallzahlen nicht auf das Rezidivverhalten primär bestrahlter Patientinnen übertragen.

Tabelle 39: Rezidivanalyse bezüglich Bestrahlungsmodus (n=186)
(* 2 Patientinnen fehlend, da anderer Bestrahlungsmodus)

Rezidivlokalisation	AL-KT		komb. RT		perk. Strahlentherapie		gesamt	
operiert								
gesamt n	62		80		9		151*	
vaginal	1	1,6%	3	3,8%	1	11,1%	5	3,3%
pelvin	1	1,6%	1	1,3%	-	-	2	1,3%
Fernmetastasen	1	1,6%	11	13,8%	4	44,4%	16*	10,6%
Vagina+Fernmetastasen	1	1,6%	2	2,5%	-	-	3	2,0%
Becken+Fernmetastasen	-	-	1	1,3%	1	11,1%	2	1,3%
nicht operiert								
gesamt n	-	-	28		5		33	
vaginal			1	3,6%	-	-	1	3,0%
pelvin			3	10,7%	1	20,0%	4	12,1%
Fernmetastasen			2	7,1%	-	-	2	6,1%

Wir ermittelten für primär operierte Rezidivtumorpasientinnen eine Überlebensrate von 16,8% nach 5 Jahren. Diesen Zeitraum überlebte keine Rezidivpatientin, die der inoperablen Patientengruppe angehörte (Tab. 40).

Tabelle 40: Überlebensraten nach Rezidivdiagnose

Patientengruppe	Anzahl n	3-JÜR (%)	5-JÜR (%)	MÜZ (Jahre)	Med. ÜZ (Jahre)
primär operiert	30	22,4	16,8	2,4	0,7
primär nicht operiert	7	0/7	0/7	0,7	0,8
Rezidive gesamt	37	17,4	13,1	2,0	0,7

Auf die Bestimmung signifikanter Unterschiede bezüglich eines Überlebensvorteils wurde aufgrund geringer Fallzahlen verzichtet.

Weiterhin untersuchten wir den Einfluss des Prognosefaktors Rezidivlokalisierung auf die Überlebensrate des Gesamtkollektivs. Dabei ergab sich ein Überlebensvorteil vaginaler Rezidive mit einer 5- Jahres- Überlebensrate von 44,4%. Keine Patientin mit pelviner Rezidivlokalisierung oder gemischter Manifestationsform überlebte diesen Zeitraum. Wahrscheinlichkeitswerte wurden bei insgesamt geringen Fallzahlen nicht bestimmt (Tab. 41).

Tabelle 41: Überlebensraten hinsichtlich Rezidivlokalisierung

Lokalisation	Anzahl n	3-JÜR (%)	5-JÜR (%)	MÜZ (Jahre)	Med. ÜZ (Jahre)
vaginal	6	44,4	44,4	5,3	2,9
pelvin	6	0/6	0/6	0,5	0,4
Fernmetastasen	20	17,2	8,6	1,3	0,7
gemischt	5	0/5	0/5	0,6	0,5

Die Untersuchung der Risikofaktoren FIGO- Stadium, Malignitätsgrad, LK- Status und Lymphgefäß- bzw. Blutgefäßeinbruch bei Rezidivtumoren erbrachte folgende Resultate. Wir ermittelten einen Anstieg der Rezidivrate mit Zunahme des Tumorstadiums. So betrug diese im FIGO-Stadium I 10,8% (12/111), stieg auf 42,9% (9/21) im Stadium II und 36,8% (7/19) im Stadium III. Die beiden Patientinnen des Tumorstadiums IV zeigten im Krankheitsverlauf eine Tumorprogression (100%). Trotz kleiner Fallzahlen zeigte sich diese Tendenz auch bei den primär bestrahlten Patientinnen. Hier kam es im klinischen Stadium I bei 14,3% (3/21) der Fälle zur Rezidivbildung, im klinischen Stadium II schon bei 28,6% (2/7) und im Stadium cIII bei 40,0% der Fälle (Tab. 42).

Die weitere Analyse ergab, dass mit zunehmender Entdifferenzierung der Primärtumore die Häufigkeit von Tumorrezidiven anstieg. Ebenso wuchs die Zahl rezidivierender Karzinome bei Lymphknotenbefall durch die Primärtumore und bei Einbruch von Tumorzellen in Lymph- und /oder Blutgefäße (Tab. 42).

Im X²-Test zeigte sich die Verteilung der Tumorrezidive auf die Merkmale Tumorstadium, Lymphknotenstatus und Blut- und Lymphgefäßeinbruch bei den operierten Patientinnen als statistisch signifikant ($p=0,0010$, $p=0,0010$ und $p=0,0010$). Der vermutete Zusammenhang zwischen Rezidivbildung und Tumordifferenzierung ließ sich nicht statistisch beweisen ($p=0,327$). Selbiges galt auch für das Gesamtkollektiv ($p=0,0001$, $p=0,0041$, $p=0,0010$). Das dargestellte Risikoprofil eines Rezidivtumors lässt sich somit bezüglich der Merkmale

Tumorstadium, Lymphknotenstatus und Blut- und Lymphbahninvasion für die Gruppe der operierten Patientinnen und das Gesamtkollektiv verallgemeinern.

Tabelle 42: Stadium, Malignitätsgrad, LK-Status, Lymphgefäß-bzw. Blutgefäßeinbruch bei Patientinnen mit Rezidivbildung

Merkmal	Gesamt-kollektiv		Patientinnen-primär operiert		Patientinnen-primär nicht operiert	
Staging						
I	15/132	11,4%	12/111	10,8%	3/21	14,3%
Ia			1/7	14,3%		
Ib			5/64	7,8%		
Ic			6/40	15,0%		
II	11/28	39,3%	9/21	42,9%	2/7	28,6%
III	9/24	37,5%	7/19	36,8%	2/5	40,0%
IV	2/2	100,0%	2/2	100,0%	-	
Grading						
G1	17/101	16,8%	12/84	14,3%	5/17	29,4%
G2	16/68	23,5%	15/59	25,4%	1/9	11,1%
G3	3/11	27,3%	2/7	28,6%	1/4	25,0%
Gx	1/6	16,7%	1/3	33,3%	0/3	0,0%
N-Kategorie						
c N0	20/107	18,7%	11/69	15,9%	5/20	25,0%
c N1	2/7	28,6%	2/2	100,0%	0/5	0,0%
pN1	5/9	55,6%	5/9	55,6%	-	
cNx	10/63	15,9%	8/55	14,5%	2/8	25,0%
pN0			4/18	22,2%		
L/V						
L0V0			10/97	10,3%		
L1 u./o. V1			10/26	38,5%		
LxVx			10/30	33,3%		

3.6. Cox- Regressions- Analyse

Bezüglich des krankheitsspezifischen Überlebens führten wir bei 184 operierten Patientinnen eine multivariate Überlebensanalyse durch, in die folgende Faktoren eingingen: Alter, FIGO-Stadium, Differenzierungsgrad, Histologie, Lymphknotenstatus, Infiltrationstiefe, Tumorgröße, Blut- und Lymphbahninvasion und die Peritonealzytologie.

Von diesen Faktoren wurden das FIGO-Stadium ($p = 0,0001$) und die Tumorgröße ($p = 0,005$) als statistisch signifikant gefunden, wobei das Tumorstadium den größten Einfluss auf das Überleben ausübte.

Im Vergleich dazu waren in der univariaten Analyse neben dem FIGO-Stadium und der Tumorgröße auch die anderen untersuchten Faktoren als prognostisch signifikant gefunden worden. Nur das Alter und die Tumorhistologie wiesen auch hier keine Signifikanz auf (Tab. 43).

Tabelle 43: Univariate/ Multivariate Analyse- Signifikanzen

Faktor	Univariate Analyse	Multivariate Analyse
FIGO- Stadium	s.	s.
Tumorgröße	s.	s.
Differenzierungsgrad	s.	n.s.
LK- Status	s.	n.s.
Infiltrationstiefe	s.	n.s.
Blut- u. Lymphbahninvasion	s.	n.s.
Peritonealzytologie	s.	n.s.
Alter	n.s.	n.s.
Histologie	n.s.	n.s.

(s. = signifikant; n.s. = nicht signifikant)

4. Diskussion

4.1. Patientencharakteristika

Der in zahlreichen Industrieländern zu verzeichnende Häufigkeitsanstieg des Endometriumkarzinoms und die typisch höhere Inzidenz bei Frauen fortgeschrittener Altersklassen bei einer insgesamt zunehmenden Überalterung der Bevölkerung (6, 19, 41) aktualisieren das Thema Endometriumkarzinom. Dass es sich um eine typische Erkrankung der älteren Frau handelt, konnte anhand unserer Patienten bestätigt werden. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs betrug 65,9 Jahre (30-88 Jahre) mit einem Häufigkeitsgipfel in der Gruppe der 61- bis 70jährigen Frauen (39,1%).

Grundsätzlich zu trennen sind die Behandlungsergebnisse primär operierter Frauen von jenen Patientinnen, die infolge medizinischer Inoperabilität oder Ablehnung der Operation einer primären Bestrahlung zugeführt wurden. Die Prognose ist in diesen Fällen als ungünstiger zu bewerten (67, 106). Das bestätigen auch unsere Ergebnisse (4.2. Globale Überlebenszeiten).

In der Behandlung des Korpuskarzinoms gilt seit einigen Jahren die Kombination von Operation und Strahlentherapie als die Methode der Wahl. In zahlreichen Studien werden allerdings die Radikalität des operativen Eingriffs und das Ausmaß der postoperativen Radiatio v. a. im Tumorstadium I kontrovers diskutiert (45, 84, 1). Bis heute fehlen international einheitliche Therapieempfehlungen. Infolge dessen differieren sowohl die operativen Behandlungsstrategien (z.B. routinemäßige Durchführung einer Lymphonodektomie) als auch die Indikationskriterien zur adjuvanten Strahlentherapie in den bisher publizierten Untersuchungen, so dass ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren (91, 133, 86, 53, 23) erschwert wird.

Die primäre Bestrahlung erfolgte bei 46 Patientinnen, die aufgrund des Allgemeinzustandes bei hohem Alter (durchschnittliches Erkrankungsalter: 72,3 Jahre) und diversen internistischen Begleiterkrankungen [u.a. arterieller Hypertonus bei 78,3%, Diabetes mellitus bei 58,7% und Adipositas (BMI \geq 25) bei 76,1%] als inoperabel eingestuft wurden. Mit 20% liegt ihr Anteil an den Primärtumorpatienten an der oberen Grenze der in der Literatur angegebenen Werte von 5- 20% (123, 110, 33).

Ein weiterer Faktor, der neben den durchweg geringen Fallzahlen der Studien die Beurteilung der Ergebnisse primär bestrahlter Patienten erschwert, ist die Tatsache, dass es im Schrifttum bisher überhaupt nur wenige Berichte über die primäre Bestrahlung von Korpuskarzinomen gibt. Da bei primärer Strahlentherapie ein exaktes histologisches Staging gemäß FIGO-

Klassifikation von 1988 nicht möglich ist, finden im Rahmen dieser Arbeit zwei unterschiedliche „Stagingsysteme“ Anwendung. Dabei beruhen die Ergebnisse der primären Radiotherapie zumeist allein auf der klinischen Stadieneinteilung (FIGO-Klassifikation 1971), während nach der primären Operation die prognostisch wichtigen Parameter zur Tumormorphologie zur Verfügung stehen.

Aufgrund der guten Heilungsergebnisse gehört das Endometriumkarzinom heute nicht zu den so genannten Problemkarzinomen, eine Vielzahl der Patientinnen befindet sich zum Zeitpunkt der Diagnose in prognostisch günstigen frühen Tumorstadien. So wird der Anteil operierter Patientinnen im Tumorstadium I in der Literatur zwischen 65-80% angegeben, im Stadium II befinden sich 9-20% und in den prognostisch ungünstigeren Stadien III und IV je 5-15% und 2-6% (115, 26, 126, 110).

Den Literaturangaben entsprechend befanden sich in unserem Patientenkollektiv 71% der operierten Fälle im Tumorstadium I sowie 15 % im Tumorstadium II. Dagegen wurden die fortgeschrittenen Stadien III und IV bei 23 Patientinnen (13%) vs. 4 Patientinnen (2,2%) diagnostiziert. Ähnliche Verteilung zeigten auch die primär bestrahlten Patientinnen. Knapp 70% wurden zum Diagnosezeitpunkt dem klinischen Stadium I zugeordnet, 20% dem klinischen Stadium II, 11% befanden sich im Stadium cIII und keine Patientin im weit fortgeschrittenen Stadium cIV. Auch hier fügten sich die Werte ohne größere Abweichungen in die Angaben der Literatur ein. Der Anteil früher Tumorstadien bei Diagnosestellung wird im Schrifttum mit 75-85% (cI) bzw. 10-17% (cII) angegeben, die klinischen Stadien III und IV sind mit 2-4% und 1-4% vertreten (74, 67, 78, 127).

4.2. Überlebensraten

Grundsätzlich gilt eine primär operative Therapie des Endometriumkarzinoms als prognostisch günstiger. Die Überlebensraten nach 5 Jahren werden in der Literatur für postoperativ bestrahlte Patientinnen mit 75-94% angegeben (41, 6, 74, 72, 88, 53). Unsere Analyse kann die gute Prognose bestätigen. Die von uns erzielte 5-Jahres-Überlebensrate der operierten Patientinnen (81,8%) steht im Einklang mit den Daten anderer retrospektiver Studien. Daneben erreicht das Behandlungsergebnis bei primärer Bestrahlung nicht das hohe Niveau der operierten Fälle. Dabei muss berücksichtigt werden, dass in dieser Patientengruppe schon selektionsbedingt eine höhere Mortalität beobachtet wird, da sie durch ältere und multimorbide, inoperable Patientinnen gebildet wird, deren Überlebenswahrscheinlichkeit durch internistische Erkrankungen beeinträchtigt wird (78, 139,

74, 33). Der Anteil der an arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus erkrankten Patientinnen war mit 78,3% und 58,7% signifikant höher als in der Gruppe der operierten Fälle (40,8% und 23,4%, $p = 0,0001$). Mit knapp 60% krankheitsspezifischer Überlebensrate der inoperablen Patientengruppe zum 5-Jahres-Zeitpunkt liegen wir mit diesem Behandlungsergebnis im unteren Bereich der in der Literatur angegebenen Werte von 60-88% (67, 78, 82, 127, 134).

In einer „matched- pair“- Analyse verglichen Rose et al. (111) die Behandlungsergebnisse primär bestrahlter Patientinnen mit denen primär operierter Fälle gleichen Alters, Tumorstadiums (I oder II) und Gradings. Trotz höherer krankheitsspezifischer 5- Jahres- Überlebensraten in der Gruppe der operierten Patienten, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht aufgezeigt werden ($p = 0,008$). In einer neueren Studie gelang Fishman et al. (33), den Überlebensvorteil operierter Patienten gegenüber inoperablen Fällen statistisch signifikant zu belegen. Die 5- Jahres- Überlebensraten betrugen in dieser Studie für inoperable Patienten des Stadiums I 80% gegenüber 98% bei Operabilität ($p = 0,0001$).

4.3. Überleben und Patientencharakteristika- Prognostische Faktoren

Viele bisher veröffentlichte Studien zur postoperativen oder primären Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms widmeten sich der sorgfältigen, meist univariaten Analyse verschiedenster Prognosefaktoren wie z. B. Alter, Stadium, Differenzierungsgrad, Histologie, Lymphknotenstatus, Tumorgöße und anderen histomorphologischen als auch biochemischen Merkmalen. Dabei handelt es sich bei der Mehrzahl der Prognosekriterien nicht um unabhängige Einzelfaktoren, sondern um ein Netzwerk voneinander abhängiger, unterschiedlicher Kriterien (8). Erst die multivariate Analyse kann zu einer verbesserten Bewertung der Einzelfaktoren beitragen. Ziel aller Bemühungen war und ist es, Prognosefaktoren zu identifizieren, die es ermöglichen, das therapeutische Vorgehen dem Krankheitsstadium und den individuellen Gegebenheiten der Patienten anzupassen.

In unserer Studie untersuchten wir 9 dieser vermuteten Einflussgrößen hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft bei der Beurteilung des Endometriumkarzinoms. Dabei waren tumormorphologische Kriterien wie Infiltrationstiefe, Tumorgöße und Blut- und Lymphbahninvasion sowie die Peritonealzytologie nur in der Gruppe der zuvor operierten Patientinnen zu beurteilen. In der univariaten Analyse nach Kaplan und Meier zeigten sich die 7 folgenden Faktoren als statistisch signifikante Einflußgrößen auf die Prognose der Patienten: Tumorstadium, histopathologischer Malignitätsgrad und N- Kategorie sowohl bei

operierten als auch inoperablen Patientinnen, Infiltrationstiefe, Tumorgröße, Blut- und Lymphbahninvasion sowie Peritonealzytologie in der Gruppe der zuvor operierten Patientinnen. In der multivariaten Analyse, die aufgrund der größeren Fallzahl nur an der operierten Fallgruppe durchgeführt wurde, hatte das Tumorstadium die größte Bedeutung fürs Überleben ($p=0,0001$), gefolgt von der Tumorgröße ($p=0,005$). Für alle anderen Faktoren ergab sich hier keine Signifikanz.

4.3.1. FIGO- Stadium

Als eine der entscheidenden Einflussgrößen auf die Überlebenszeit der Patientinnen hat sich in zahlreichen Studien das primäre Ausbreitungsstadium der Erkrankung erwiesen (126, 133, 41, 67). Patientinnen, deren Tumorerkrankung in einem frühen Stadium diagnostiziert und entsprechend behandelt werden kann, sind dabei eindeutig im Vorteil gegenüber Patientinnen, die erst mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien in der Klinik vorstellig werden. In unseren Ergebnissen spiegelt sich der Überlebensvorteil operierter Patientinnen nach frühzeitiger Diagnosestellung in den 5- Jahres- Überlebensraten mit einem Anteil von 92,9% noch lebender Patienten des histopathologischen Tumorstadiums I gegenüber 66,2% des Stadiums II und 53,3% des Stadiums III wieder ($p=0,0001$). Statistische Aussagen für das Stadium IV waren aufgrund der geringen Fallzahl ($n=4$) nicht möglich.

Auffallend ist auch in unserer Untersuchung der schon von Touboul et al. (133), Micke et al. (91) und Irwin et al. (53) beschriebene Abfall der Überlebensrate im Stadium Ic (86,2%) gegenüber den prognostisch günstigeren Stadien Ia (7/7) und Ib (96,6%), der sich signifikant zeigte ($p=0,0213$).

Auch in der primär bestrahlten Patientengruppe ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Patientinnen im klinischen Stadium I mit einer Überlebensrate von 69,7% nach 5 Jahren im Gegensatz zu 38,7% der Stadiengruppe c II+ c III ($p=0,0277$).

Insgesamt fügen sich die von uns ermittelten Überlebensraten, unabhängig vom jeweiligen Therapiekonzept, gut in die Ergebnisse anderer Studien ein (Tab. 44).

Tabelle 44: Prognose in Abhängigkeit von Tumorstadien- Literaturangaben

	n		Stadium	5- JÜR (%)
Grulich 1996	125		I	92,6
	13		II	87,5
	15		III	47,6
Touboul 2001	332		I	94,0
(10- JÜR)	225	Ib		98,0
	107	Ic		87,0
	39	II		86,6
	66	III		47,0
Micke 2003	69	Ia+ Ib		98,4
	59	Ic		89,0
Irwin 1997	52	Ia		90,0
	255	Ib		81,0
	243	Ic		76,0
Alektiar 2002	233	Ib		94,0
Weiss 1999	61	Ic		86,7
Pitson 2002	170	II		68,0
Douglas 1999	44	II		72,4
Schorge 1995	86	III		44,0
Greven 1993	105	III		64,0
<u>Eigene Ergebnisse</u>	130	I		92,9
	7	Ia		7/7
	72	Ib		96,6
	51	Ic		86,2
	27	II		66,2
	23	III		53,3
	4	IV		1/4
Varia 1987	41	cI		57,0
	32	cII		26,0
Taghian 1988	94	cI+ cII		70,0
	10	cIII+ cIV		27,0
Lehoczy 1991	171	cI		75,0
Kupelian 1993	137	cI+ cII		85,0
	15	cIII+ cIV		49,0
Fishman 1996	39	cI		80,0
	15	cII		85,0
Patanaphan 1985	32	cI		72,0
	10	cII		40,0
	10	cIII+ cIV		20,0
Nguyen 1995	20	cI		95,0
	7	cII		21,0
Nguyen 1998	36	cI		85,0
Knocke 1997	272	cI+ cII		76,6
<u>Eigene Ergebnisse</u>	32	cI		69,7
	9	cII		38,1
	5	cIII		40,0

4.3.2. Tumorgröße

Die Tumorgröße als prognostischer Parameter des Korpuskarzinoms wurde in bisherigen Studien kaum untersucht (110). Touboul et al. (133) analysierten anhand von 437 Patientinnen u. a. den Einfluss der Tumorgröße auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Es ergab sich eine signifikant höhere 10- Jahres- Überlebensrate für Tumoren ≤ 3 cm als für Tumoren > 3 cm (96% vs. 73%, $p= 0,0001$). Auch die multivariate Analyse bestätigte in dieser Untersuchung die Tumorgröße als unabhängigen Einflussfaktor. Schink et al. (114) zeigten mit einer multivariaten Untersuchung an 142 Patientinnen des Tumorstadiums I den Wert der Tumorgröße als unabhängigen Prognosefaktor bezüglich Überleben ($p= 0,005$) und Entwicklung von Lymphknotenmetastasen ($p= 0,01$). Der Anteil lebender Patientinnen betrug nach 5 Jahren bei einer Tumorgröße von ≤ 2 cm noch 98% gegenüber 84% bei einem Tumordurchmesser > 2 cm und 64% bei Tumoren, die das gesamte Uteruskavum einnahmen. Positive Lymphknoten wurden bei nur 4% der Fälle mit Tumoren ≤ 2 cm gefunden, in 15 % bei Tumoren > 2 cm und in 35% bei Einnahme der gesamten Kavität durch die Tumormassen. Die Autoren schlugen vor, die Tumorgröße in Kombination mit anderen histomorphologischen Einflussgrößen wie Differenzierungsgrad, Infiltrationstiefe und Histologie zur Risikoabschätzung von Lymphknotenmetastasen zu nutzen, auch im Hinblick auf den kontrovers diskutierten Nutzen eines pelvinen und paraaortalen Lymphknotensamplings bzw. das Ausmaß einer adjuvanten Bestrahlung. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kamen auch Mariani et al. (88) bei einer Untersuchung von 291 Patientinnen. Hier wurde eine generelle Lymphonodektomie ab einer Tumorgröße von mehr als 2 cm vorgeschlagen. Mit 98% Überlebensrate nach 5 Jahren für Tumoren ≤ 2 cm und 94% für größere Karzinome ($p= 0,003$) bestätigte auch diese Studie die prognostische Bedeutung der Tumorgröße.

Unsere Ergebnisse zeigten ebenfalls die Bedeutung der Tumorgröße als Einflussfaktor auf das krankheitsspezifische Überleben. Tumoren ≤ 3 cm erreichten eine signifikant höhere 5- Jahres- Überlebensrate (93,9%) als Tumoren, die größer als 3 cm waren (66,3%, $p= 0,001$). In der Cox- Regressions- Analyse erwies sich die Tumorgröße nach dem Tumorstadium als entscheidender Parameter bezüglich des Überlebens operierter Patientinnen ($p= 0,005$).

4.3.3. Differenzierungsgrad

Unsere Untersuchung hat die prognostische Aussagekraft des Tumordifferenzierungsgrades belegen können. Mit zunehmender Entdifferenzierung des Tumors zeichnete sich in der Gruppe der operierten Patientinnen eine schlechtere Prognose ab. So betrugen die Überlebensraten nach 3 Jahren 89,9%, 74,1% und 60,0% für G1-, G2- und G3- differenzierte Karzinome. Wie von Grulich et al. (41) beschrieben, wurde die Prognose mit jedem Grad abnehmender Differenzierung um ca. 15% ungünstiger. Die 5- Jahres- Überlebensraten in der internationalen Literatur variieren zwischen 88- 95% für hochdifferenzierte, 75- 85% für mäßig differenzierte und 27- 70% für undifferenzierte Karzinome (8, 142, 133, 53, 107).

Auch in der primär bestrahlten Patientengruppe zeigte sich die ungünstigste Prognose bei schlechter Tumordifferenzierung. Keine Patientin überlebte einen Zeitraum von 5 Jahren. Viele Autoren konnten im Rahmen ihrer Untersuchungen den Differenzierungsgrad als wichtigen Prognosefaktor bei Inoperabilität der Patienten etablieren (67, 76, 134, 99, 15). Varia et al. (134) postulierten 1987 eine Senkung der Überlebensrate mit steigendem Anteil schlecht differenzierter Karzinome am Patientenkollektiv. Der allgemein gültige Ansatz der Prognoseverschlechterung bei Abnahme des Differenzierungsgrades ließ sich allerdings nicht uneingeschränkt an unserem primär bestrahlten Patientenkollektiv darstellen. So zeigten gut differenzierte Tumoren geringere 5- Jahres- Überlebensraten als mäßig differenzierte Tumoren (52,3% vs. 82,1%, $p > 0,05$). Wahrscheinlich sind die geringen Fallzahlen für diese Tendenz verantwortlich. Bei Fishman et al. (33) und Kupelian et al. (78) zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Überlebensraten hinsichtlich verschiedener Differenzierungsgrade, allerdings wurden in beiden Studien nur Adenokarzinome in die Betrachtung einbezogen und Tumoren anderer Histologien ausgeschlossen.

Den mehrfach beschriebenen Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad des Karzinoms und FIGO- Stadium (117, 126, 26) konnten auch wir darstellen. So nahm der Anteil gut differenzierter Karzinome mit steigendem Tumorstadium ab ($p=0,003$). Im Stadium I der Gesamtheit aller Patientinnen waren nur 5,6% aller Tumoren schlecht differenziert, aber über die Hälfte wiesen einen guten Differenzierungsgrad auf (59,2%). Dieser Anteil verringerte sich auf 28,6% im fortgeschrittenen FIGO- Stadium III, wobei hier die Mehrheit durch mäßig oder schlecht differenzierte Karzinome gestellt wurde (64,3%).

Eine gesicherte Beziehung besteht weiterhin zwischen Differenzierungsgrad und dem Ausmaß der Wandinfiltration des Uterus durch das Karzinom (117, 26, 8, 105, 69, 133, 21).

Während bei gut differenzierten Karzinomen in der Regel nur eine geringe Wandinfiltration vorliegt, führen entdifferenzierte Tumoren rasch zu fortgeschrittener Myometriuminfiltration. Diese Korrelation konnten wir mit unserer Untersuchung bestätigen. 52,9 % der gut differenzierten Karzinome waren auf das Endometrium beschränkt oder infiltrierte die innere Myometriumhälfte. Im Gegensatz dazu wuchsen 87,5% der G3- Tumoren bis zur äußeren Myometriumhälfte oder infiltrierte die Serosa ($p = 0,047$). In einer der repräsentativen Studien der amerikanischen Gynecology- Oncology- Group (GOG) an 621 Patientinnen im klinischen Stadium I wiesen Creasman et al. (21) darauf hin, dass es immer auch Ausnahmen dieser Regel gibt. So zeigten 10% der G1- Tumoren eine tiefe Myometriuminfiltration und ganze 42% der schlecht differenzierten Karzinome waren in ihrem Wachstum auf das Endometrium beschränkt bzw. infiltrierte das Myometrium nur oberflächlich.

4.3.4. Myometrane Infiltrationstiefe

Bezüglich der Beeinflussung der Überlebensprognose durch das Ausmaß der karzinomatösen Wandinfiltration des Uterus zeigten unsere Ergebnisse eine signifikante Verschlechterung der 5- Jahres- Überlebensrate für Patientinnen, bei denen der Tumor die äußere Myometriumhälfte infiltrierte (5- JÜR= 76,4%, $p = 0,0192$) bzw. die gesamte Uteruswand bis zur Serosa durchsetzte (5- JÜR= 40,9%, $p = 0,0001$), gegenüber jenen Fällen mit einer maximalen Infiltration der inneren Myometriumhälfte (5- JÜR= 90,8%). Alle Patientinnen mit auf das Endometrium beschränktem Tumorwachstum lebten am Ende der Beobachtungszeit oder verstarben an interkurrenten Ereignissen (zensierte Fälle).

In der Literatur wird neben dem histopathologischen Malignitätsgrad die myometrane Infiltrationstiefe als wichtigster prognostischer Faktor beschrieben (91, 80, 133, 41, 142, 26, 73). Jedoch differieren die Angaben hinsichtlich der Infiltrationstiefe in den einzelnen Studien je nach Betrachtungsweise des Pathologen bei der Beschreibung des Ausmaßes der Wandinfiltration. Grulich et al. (41) führten die in ihrer Untersuchung aufgetretenen Abweichungen der Ergebnisse im Literaturvergleich auf unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Beschreibung der Wandinfiltration zurück. Auch Kaku et al. (60) wiesen auf diese Problematik hin und vertraten die Meinung, dass der Abstand von Tumor-Myometriumgrenze zur Serosa die Prognose am besten beschreibt.

Die von uns erreichten 5- Jahres- Überlebensraten fügen sich problemlos in die Ergebnisse von Yalman et al (142) ein. In dieser Studie an 440 postoperativ bestrahlten Patientinnen zeigte sich ebenfalls eine signifikant schlechtere Prognose für Tumoren, die über die Hälfte

des Myometriums infiltrierten, sowohl in der univariaten als auch multivariaten Überlebensanalyse. Die Überlebensraten nach 5 Jahren betrugen hier 91,1% bei auf die innere Myometriumhälfte beschränktem Tumorwachstum gegenüber 70,1% bei fortgeschrittener Tumordinfiltration. Auch Touboul et al. (133) beschrieben nach 10 Jahren eine Überlebensrate von 95,2% bei Infiltrationstiefen bis maximal zur Hälfte der gesamten Myometriumdicke. Diese sank auf 74,7%, wenn der Tumor die äußere Hälfte des Myometriums infiltrierte ($p < 0,0001$).

Entgegen der allgemein anerkannten Bedeutung der Infiltrationstiefe als Prognosefaktor zeigte sich bei Greven et al (36) in einer retrospektiven Analyse an 294 Patientinnen der Tumorstadien I und II keine signifikante Beeinflussung des Überlebens durch das Ausmaß der myometranen Infiltration.

Eine zunehmende myometrane Infiltrationstiefe des Tumors ist nicht nur, wie oben beschrieben, mit einer Abnahme der Tumordifferenzierung assoziiert, sondern korreliert gleichfalls eng mit der Lymphknotenmetastasierung (69, 21, 133, 114, 8, 26, 126, 105).

In einer größeren Studie an 621 Patientinnen im Stadium I erläuterten Creasman et al. (21) die Beziehung zwischen Infiltrationstiefe, Differenzierungsgrad und Lymphknotenmetastasierung. Bei fehlender Tumordinfiltration ins Myometrium zeigten sich in jeweils 1% der Fälle Metastasen in pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten. Bei nur das innere Myometriumdrittel umfassender Tumordinfiltration wurden in 5% der Fälle Metastasen in den Beckenlymphknoten und bei 3% positive paraaortale Lymphknoten nachgewiesen. Dieser Anteil stieg auf 25% bzw. 17% bei tiefer Infiltration bis ins äußere Drittel des Myometriums. In gleicher Untersuchung betrug der Anteil positiver Beckenlymphknoten bei gut differenzierten Tumoren nur 3% und stieg auf 18% bei schlechter Tumordifferenzierung. Ein ähnlicher Anstieg der Metastasierungsrate bei zunehmender Entdifferenzierung des Tumors war auch für paraaortale Lymphknoten zu verzeichnen. Zu vergleichbaren Ergebnissen gelangten auch Hänsen et al. (45), die erklärten, dass schon im Tumorstadium I die Wahrscheinlichkeit eines pelvinen Lymphknotenbefalls bei abnehmendem Differenzierungsgrad von weniger als 5% bei G1- Tumoren auf bis zu 54% bei G3- Tumoren ansteigt. Schink et al. (114) gaben den Anteil von Lymphknotenmetastasen bei fehlender Myometriuminfiltration mit 0% an, der bei geringer Infiltration auf 9% stieg und bei einem Tumorwachstum bis in die äußere Myometriumhälfte 30% erreichte.

Die ebenfalls von Kucera et al. (70) beschriebene Korrelation zwischen der Häufigkeitszunahme von Lymphknotenmetastasen bei zunehmender Myometriuminvasion,

abnehmender Tumordifferenzierung und Einbruch des Tumors in Lymph- und/ oder Blutgefäße konnte in unserer Untersuchung tendenziell aufgezeigt werden. So fanden sich in unserem Patientenkollektiv Lymphknotenmetastasen vornehmlich bei mäßig differenzierten Tumoren, welche die Uteruswand bis in die äußere Myometriumhälfte bzw. die Serosa infiltrierten und einen Einbruch in Blut- und/ oder Lymphgefäße zeigten.

4.3.5. Lymphknoten

Wir konnten zeigen, dass ein Lymphknotenbefall durch den Tumor entscheidend das Überleben beeinflusst. So betrug die 5- Jahres- Überlebensrate bei histopathologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen nur 29,6% im Gegensatz zu 90,3% bei fehlendem Lymphknotenbefall ($p= 0,0001$). Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass in nur 36 Fällen Lymphknoten entfernt wurden (19,6%), bei 34 Patientinnen pelvine Lymphknoten, in 2 Fällen wurde die Operation um eine paraaortale Lymphonodektomie erweitert. Trotz gegebener Indikation zur Lymphonodektomie bei high-risk-Tumoren (G3- Differenzierung, prognostisch ungünstige Tumorhistologie, tiefe Wandinfiltration) im Stadium I (110, 105) und obligatorisch ab Stadium II setzten Allgemeinzustand, Adipositas und Operabilität einer Ausweitung der Operation Grenzen.

Auf die Bedeutung eines Lymphknotenbefalls für das Überleben der Patientinnen wurde in zahlreichen anderen Untersuchungen aufmerksam gemacht (21, 26, 80, 126, 41, 36, 142, 105, 133, 69, 73).

Bei ihrer Untersuchung an 158 Patientinnen der Tumorstadien I- IV ermittelten Grulich et al. (41) einen signifikanten Prognosevorteil für Fälle ohne Lymphknotenbefall (5- JÜR= 93,0%) gegenüber Fällen mit nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen (5- JÜR= 28,6%). Laut Kucera (69) beträgt die 5- Jahres- Überlebensrate über 80% solange das Endometriumkarzinom auf das Corpus uteri beschränkt bleibt, bei nachgewiesenem metastatischen Befall sinkt sie aber auf unter 50% ab. Dies zeigte auch die Studie von Touboul et al. (133) an 437 Patientinnen der Stadien I- IV. Bei 297 Fällen wurde die Operation um eine pelvine Lymphonodektomie erweitert (68%). Fälle ohne Lymphknotenbefall wiesen eine Überlebensrate von 92,6% nach 10 Jahren auf, die signifikant höher war als die bei Patientinnen mit Metastasen in den Beckenlymphknoten (5- JÜR= 41,0%, $p< 0,0001$). Unsere Ergebnisse lassen sich durchaus mit den in der Literatur angegebenen Werten vergleichen, trotz der relativ geringen Anzahl durchgeführter Lymphknotenentfernungen. In der Untersuchung von Yalman et al. (142) hatte die Präsenz

von positiven Lymphknoten jedoch keinen Effekt auf das Überleben. Die Autoren führten dieses Ergebnis unter anderem darauf zurück, dass radikale Operationen einschließlich Lymphknotenentfernung nur bei 25,9% der Patientinnen durchgeführt werden konnten.

Laut Greven et al. (36) könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass bei Patienten ohne Lymphknotenentfernung bzw. unbekanntem Lymphknotenstatus eine schlechtere Prognose zu erwarten wäre als bei Fällen mit vollständigem chirurgischen Staging, da bei ihnen nicht der volle Umfang der Tumorerkrankung erfasst wird. Diese Hypothese konnte allerdings an einem Patientenkollektiv von 294 Fällen, bei denen in 49% eine Lymphonodektomie durchgeführt wurde, nicht bestätigt werden. Auch unsere Studie mit der guten Prognose für Patientinnen mit unbekanntem Lymphknotenbefall (5- JÜR= 89,6%) widerlegt diese Ansicht. Die Frage nach der prognostischen Bedeutung einer Lymphonodektomie stellten auch Kilgore et al. (64) in den Mittelpunkt ihrer Untersuchung an 649 Patientinnen. Allerdings konnten sie einen signifikanten Überlebensvorteil für Fälle mit Lymphknotenentfernung ermitteln ($p=0,0002$). Letztlich bleibt der therapeutische Gewinn einer Lymphonodektomie bis heute umstritten.

4.3.6. Lymphbahn- und/ oder Blutgefäßeinbruch

In guter Korrelation zu den Angaben von Elling et al. (29) bewegen sich unsere Ergebnisse hinsichtlich der prognostischen Bedeutung von Tumoreinbrüchen in Lymph- und/ oder Blutgefäße. Die Überlebensprognose war signifikant schlechter für Fälle, bei denen der Tumor in Lymph- und/ oder Blutgefäße eingebrochen war (5- JÜR= 66,8%) gegenüber negativen Fällen (5- JÜR= 92,3%, $p=0,0020$). Bei Elling et al. verschlechterte sich die Überlebensrate von 88,7% auf 49,3% bei Wanderung von Tumorzellen in Lymphgefäße oder Tumorvenen. Diese Beziehung wird auch vielfach von anderen Autoren beschrieben (41, 34, 110, 36, 142, 133). Des Weiteren beschrieben Hanson et al. (42) anhand ihrer Untersuchung an 111 Patientinnen des Stadiums I einen signifikanten Zusammenhang zwischen Einbruch von Tumorzellen in Lymphgefäße (bei 14,4% der Patientinnen) und der Rezidivbildung. 44% der Fälle mit Lymphbahninvasion entwickelten im weiteren Verlauf Tumorrezidive. Bei Patientinnen ohne Lymphbahninvasion betrug die Rezidivquote nur 2% ($p<0,001$). Bei Greven et al (36) verringerte sich bei Blutgefäßeinbruch neben der 5- Jahres- Überlebensrate auch die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs. Zusammenfassend ermittelten alle aufgeführten Autoren die Blut und/ oder Lymphbahninvasion als signifikanten Einflussfaktor auf das Überleben. In Übereinstimmung mit Grulich et al (41) sind wir der Meinung, dass die

Angabe über das Vorliegen einer diesbezüglichen Tumorinvasion obligatorisch in jedem histologischen Befund erfolgen sollte. Bei unserem Patientenpool fehlten in 41 Fällen entsprechende Angaben.

4.3.7. Peritonealzytologie

Die prognostische Bewertung einer positiven Peritonealzytologie ist im Schrifttum bis heute nicht einheitlich. Von unseren Patientinnen wiesen 4,9% eine positive Peritonealzytologie auf und besaßen mit 33,3% eine signifikant schlechtere 5- Jahres- Überlebensrate als Patientinnen ohne Tumorzellnachweis in der Peritonealflüssigkeit, deren Überlebensrate nach 5 Jahren 85% betrug ($p= 0,0001$). Unser Ergebnis unterstützt diejenigen Autoren, die ebenfalls eine negative Beeinflussung des Überlebens durch eine positive Peritonealzytologie beschreiben (43, 102, 46, 142, 128).

Kadar et al. (59) postulierten, dass der positiven Peritonealzytologie nicht per se prognostische Bedeutung zukommt, sondern der zumeist hiermit verbundenen fortgeschritteneren Tumorausdehnung. Hierbei trat bei Patientinnen mit dem Befund einer alleinigen positiven Peritonealzytologie bei sonst auf den Uterus begrenztem Tumor keine Verschlechterung der Überlebensrate auf. Lag allerdings eine peritoneale Tumorausbreitung bei Karzinomen vor, die auf Lymphknoten, Adnexe und Peritoneum übergegangen waren, sank die 5- Jahres- Überlebensrate von 73% auf 13% ab. Als Konsequenz stellt das alleinige Vorliegen einer positiven Peritonealzytologie keine Indikation für adjuvante Maßnahmen dar, erst bei Überschreiten der Uterusgrenzen wird von dieser Arbeitsgruppe eine adjuvante, systemische Therapie empfohlen. Zur gleichen Schlussfolgerung gelangten neben Tebeu et al. (129) auch Kasamatsu et al. (62), die 280 Patientinnen untersuchten, bei denen die Tumorerkrankung auf den Uterus begrenzt war. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebensraten der Fälle mit positiver Peritonealzytologie (5-JÜR= 91%) und negativem Befund (5- JÜR= 95%, $p= 0,42$). Takeshima et al. (128) analysierten 534 Patientinnen aller Tumorstadien, von denen 22,3% eine positive Peritonealzytologie aufwiesen. Diese wurde von den Autoren als nicht unabhängiger Prognosefaktor ausgewiesen, der jedoch die Wirkung anderer ungünstiger Prognosefaktoren zusätzlich potenziert. Obermair et al. (102) und Heath et al. (46) fanden die Peritonealzytologie als wichtigen Prognoseparameter auch bei auf den Uterus begrenzten Tumoren. In beiden Untersuchungen zeigten sich signifikante Überlebensvorteile für negative Fälle ($p< 0,001$).

Der Beitrag unserer Ergebnisse zur Diskussion um den Wert der Peritonealzytologie als Prognosefaktor ist dahingehend eingeschränkt, dass in den histopathologischen Befunden in dem von uns betrachteten Zeitraum nur positive Befunde Erwähnung fanden und die wahre Anzahl durchgeführter Peritoneallavages retrospektiv nicht exakt ermittelt werden konnte.

4.3.8. Alter

Das Patientenalter gilt im allgemeinen Schrifttum als Faktor mit prognostischer Bedeutung, wenn auch der Einfluss auf das Überleben unterschiedlich bewertet wird.

In unserer Untersuchung ließ sich das Alter weder in der operierten Patientengruppe, noch in der primär bestrahlten Fallgruppe als signifikanter Prognosefaktor nachweisen. Tendenziell ergab sich ein Prognosevorteil für jüngere Patienten in beiden Fallgruppen.

Die überwiegende Meinung in der Literatur besagt, dass fortgeschrittenes Alter die Überlebensprognose der Patientinnen verschlechtert (1, 53, 94, 80, 110, 84, 67, 40, 106). Einige Autoren führen die gute Prognose jüngerer Patientinnen auf die bessere Tumordifferenzierung, günstigere Histologie und geringere Infiltrationstiefe zurück (6, 26, 110, 142, 84). Die Unabhängigkeit des Alters als prognostische Einflussgröße wurde von Creutzberg et al. (23) in einer prospektiven, randomisierten Studie der PORTEC an 715 Patientinnen des Tumorstadiums I beschrieben. Hier war neben der schlechteren Überlebensrate auch die lokoregionäre Rezidivrate bei über 60jährigen signifikant höher als bei Jüngeren ($p=0,02$ und $p=0,003$). Andere Autoren zweifeln wiederum an der Bedeutung des Alters als unabhängigen Prognosefaktor. Die multivariate Analyse von Irwin et al. (53) erbrachte hinsichtlich des Gesamtüberlebens keine Signifikanz ($p=0,059$).

4.3.9. Histologie

Übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer Autoren (126, 41, 140) findet sich in unserer Studie hinsichtlich der Verteilung der histologischen Tumortypen ein deutliches Überwiegen von endometroiden Adenokarzinomen verschiedener Differenzierungsgrade. Sie stellen jeweils die größte Fraktion in beiden Patientengruppen dar und zeigen eine relativ günstige Prognose (5- Jahres- Überlebensraten von 81,6% und 64,6% bei operierten und primär bestrahlten Patientinnen). Adenokankroide bildeten insgesamt 6,1% der Fälle und stellten somit den zweithäufigsten histologischen Subtyp dar. Mehrere Autoren (126, 105, 16, 73) vertreten die Meinung, dass es sich hierbei wie bei den Adenokarzinomen um einen

prognostisch günstigen Karzinomtyp handelt. Bei Kucera et al. (73) zeigten Adenoakanthome im Stadium I sogar eine gleich gute Prognose wie die typischen endometroiden Adenokarzinome, nur 6% der Fälle starben innerhalb von 5 Jahren. Auch die Ergebnisse von Steiner et al. (126), ermittelt an 181 Fällen aller Tumorstadien, zeigten vergleichbare Überlebensraten für reine Adenokarzinome und Adenoakanthome (78,4% vs. 80,0%). In der multivariaten Analyse war die Histologie ein signifikanter Prognosefaktor ($p=0,0019$).

Ungünstige Behandlungsergebnisse werden von serösen, mucinösen, klarzelligen, adenosquamösen und undifferenzierten Karzinomen berichtet (36, 142, 16, 17), die in unserer Untersuchung eine Fallgruppe bildeten. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 87,6% bei operierten Patientinnen erwies sich die Prognose günstiger als in der Literatur dargestellt. Dieses Ergebnis entgegen der allgemein gültigen Meinung begründen wir mit der insgesamt niedrigen Fallzahl seltener histologischer Subtypen. Bei fehlender statistischer Signifikanz lässt es sich nicht verallgemeinern. Nicht operierte Patientinnen mit seltenen histologischen Subtypen überlebten den Beobachtungszeitraum nicht.

Bei Elling et al. (29), die 84 Patientinnen im Stadium I untersuchten, betrug die 5-Jahresheilung für reine Adenokarzinome 81,7%, für Adenoakanthome 70,4% und adenosquamöse Tumoren nur 46,4%. Der Anteil dieser als prognostisch ungünstig geltenden histologischen Subtypen an der Gesamtheit aller Endometriumkarzinome ist relativ gering. Laut Baltzer und Meerpohl (8) weisen 7% der Karzinome eine adenosquamöse Differenzierung auf, 6% werden durch klarzellige Karzinome gestellt, 5% der Tumoren sind serös differenziert und die anderen Subtypen machen zusammen rund 1,1% aus. In unserer Untersuchung betrug der Anteil der ungünstigen Tumortypen bei operierten Patientinnen insgesamt 13,6% und bei primär bestrahlten Patientinnen 13,3%. In Zusammenschau können unsere Ergebnisse die Bedeutung der Tumorhistologie als entscheidenden Prognosefaktor nicht unterstützen.

Die bisher von uns diskutierten Ergebnisse hinsichtlich der Wertigkeit und Bedeutung einschlägiger Prognosefaktoren entsprechen im Wesentlichen dem internationalen Schrifttum. Da sich in der Regel die übergroße Mehrheit der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt im prognostisch günstigen FIGO- Stadium befindet, ist es notwendig, die Individualprognose möglichst exakt zu determinieren, um so das therapeutische Vorgehen weiter zu verfeinern und zu individualisieren. Ziel der Individualisierung ist eine Vermeidung von Über- bzw. Unterbehandlungen. Die Risikoabschätzung erfolgt dabei anhand von prognostischen Faktoren, die soweit wie möglich zusammengetragen werden müssen. In Abhängigkeit vom

postulierten Risiko wird dann insbesondere der Umfang der adjuvanten Radiotherapie festgelegt, mit dem Ziel, eine optimale Tumorkontrolle bei möglichst hoher Lebensqualität und möglichst geringer Morbidität zu erreichen.

4.4. Überleben und Therapie

Zur Behandlung des Endometriumkarzinoms stehen folgende Therapieformen zur Verfügung (69, 116, 117):

- operative Behandlung ohne/ mit Nachbestrahlung
- Vorbestrahlung und operative Behandlung ohne/ mit Nachbestrahlung
- Primäre Strahlenbehandlung.

Die präoperative Bestrahlung war nur in den USA Routine und wurde hier wie auch im übrigen deutschsprachigen Raum wegen der Problematik der histologischen Begutachtung nach Strahlentherapie kaum durchgeführt (123, 69, 70).

Es besteht heute kein Zweifel darüber, dass beim Endometriumkarzinom der operativen Behandlung der Vorzug zu geben ist (105). Die Heilungsergebnisse einer reinen Strahlentherapie liegen bei vergleichbaren Stadien um 10- 20% unter den Ergebnissen eines operativen bzw. operativ- radiologischen Vorgehens (69, 71, 41, 8). Die 5- Jahres- Überlebensrate für Frauen, die in unserer Klinik einer postoperativen radiologischen Behandlung unterzogen wurden, betrug unabhängig vom Bestrahlungsmodus 81,8% und unterschied sich somit signifikant von primär bestrahlten Patientinnen mit einer Überlebensrate von 59,5% zum 5- Jahres- Zeitpunkt ($p= 0,0056$). Dieses Ergebnis hebt die Bedeutung einer primär chirurgischen Therapie hervor.

4.4.1. Operation

Während des untersuchten Zeitraums fand bei unseren Patientinnen die abdominale Hysterektomie mit bilateraler Adnektomie am häufigsten statt ($n= 173$). Die abdominale Operation hat den Vorteil, dass auch die Lymphabflusswege im kleinen Becken und paravasal beurteilt werden können und die mechanische Alteration des Uterus geringer ist (69). Die vaginale Hysterektomie gilt seit Mitte der 80er Jahre nur noch als Kompromiss bei extrem adipösen Patientinnen und bei Vorliegen von gravierenden internistischen Begleiterkrankungen, da sie einen weniger belastenden Eingriff darstellt (41). Sie kam bei uns in 11 Fällen zum Einsatz. In 104 Fällen wurde zusätzlich eine Vaginalmanschette entfernt. Erwähnt sei an dieser Stelle die Ansicht einiger Autoren (41, 12, 14, 119, 83, 9, 66), dass der

vaginale Operationsweg als gleichwertige Alternative für Fälle im Tumorstadium I und gleichzeitig vorhandenem medizinischen Risikoprofil gelten kann, da sich nahezu identische Heilungsergebnisse bei vaginal bzw. abdominal operierten Frauen in den einzelnen Untersuchungen zeigten.

Die Operationstechnik wurde von uns nicht näher betrachtet, da insbesondere die prognostisch bedeutsame Lymphknotenentfernung nur bei einer Minderheit der Patientinnen (n= 36) durchgeführt wurde. Dabei fand ein pelvines Lymphknotensampling in 34 Fällen statt. Durchschnittlich wurden 15 Lymphknoten (Minimum 1- Maximum 32) im Rahmen der Operation entfernt. Baltzer und Meerpohl (8) geben die Empfehlung, 20- 40 Beckenlymphknoten zu entfernen, um die Aussagekraft und die therapeutische Bedeutung der Lymphonodektomie sicherzustellen.

4.4.2. Postoperative Strahlentherapie

Die operative Therapie des Endometriumkarzinoms wird zwar seit Jahrzehnten durch eine adjuvante Strahlentherapie ergänzt, trotzdem wird vor allem für das Stadium I auch heute noch der Wert der postoperativen Bestrahlung kontrovers diskutiert (69, 91, 45, 89). Vornehmlich für Patientinnen mit low- risk- Tumoren, deren gut differenziertes Karzinom nur maximal ein Drittel des Myometriums infiltriert, bleibt der generelle Einsatz der Strahlentherapie umstritten. Dagegen scheint bei den fortgeschritteneren Fällen die Notwendigkeit einer postoperativen Bestrahlung gesichert zu sein. In den letzten Jahren wurden diesbezüglich in vielen Ländern Untersuchungen durchgeführt. Die am häufigsten eingesetzte postoperative adjuvante Bestrahlungstechnik ist die vaginale Brachytherapie (123). Sie erfolgte über Jahrzehnte mittels Radiumeinlagen, seit 1981 wurde diese Methode vollständig durch die high- dose- rate- Iridium- Afterloading- Technik ersetzt (75). Die Häufigkeit einer Scheidenmetastasierung nach Operation eines Korpuskarzinoms wird im Schrifttum unterschiedlich mit 2- 15% angegeben, bei einem durchschnittlichen Wert von 9,5% (75, 73, 69, 4). Es ist heute sicher, dass durch die adjuvante Vaginalbestrahlung eine Reduktion der vaginalen Rezidivrate auf unter 2% erreicht werden kann (123, 45, 137, 92, 124, 101, 31).

Treten bei Nichtbestrahlung vaginale Lokalrezidive auf, ist die Prognose nach eigenen Untersuchungen mit einer 5- Jahres- Überlebensrate von 44,4% (siehe Kapitel 3.5.) ungünstig. Daher ist es unserer Meinung nach von entscheidender Bedeutung, das Auftreten solcher Rezidive durch die postoperative Kontaktbestrahlung der Vagina zu verhindern.

In unserer Untersuchung erhielten 6 Frauen mit low- risk- Tumoren (FIGO- Stadium Ia) eine postoperative alleinige vaginale Kontaktbestrahlung. Ihre 5- Jahres- Überlebensrate erreichte maximale 100% ohne Auftreten eines vaginalen Rezidivs. Eine Patientin mit mäßig differenziertem Adenoakanthom entwickelte ein Beckenrezidiv bei fehlender Miterfassung der pelvinen Lymphabflusswege durch die vaginale Kontakttherapie. Im FIGO- Stadium Ib betrug die Überlebensrate von 61 Patientinnen ebenfalls hohe 98,1% bei einer vaginalen Rezidivrate von 1,6% (1/ 61). Abgesehen von der akuten Rötung der Vaginalschleimhaut, die in über 30% der Fälle bis zu einem mittleren Schweregrad auftrat, fanden sich durchweg nur geringe Nebenwirkungsraten von unter 10% (siehe Kapitel 3.4.1.2.) bei einer in den meisten Fällen applizierten Gesamtherddosis von 30 Gy auf 0,5 cm Gewebetiefe.

In den vergangenen Jahren erschienen zahlreiche Studien, die nur die HDR- Brachytherapie als alleinige adjuvante Bestrahlungsform nutzten. Ihre Ergebnisse lassen sich ausgezeichnet mit den von uns erzielten vereinbaren.

So untersuchten Sorbe et al. (124) 404 Frauen des klinischen Stadiums I, die als low- risk- Patientinnen (93% G1- G2- Differenzierung, 90% mit Infiltrationstiefe von weniger als 1/3 des Myometriums) ausschließlich vaginal bestrahlt wurden (Co60). Bei Gesamtherddosen von 27- 36 Gy auf 1 cm Gewebetiefe betrug die vaginale Rezidivrate nur 0,7%. Allerdings war die Rate chronischer Nebenwirkungen an Blase und Rektum mit 6,9% relativ hoch. Die 5- Jahres- Überlebensrate betrug 91,8%. Die Autoren beschrieben eine direkte Korrelation zwischen der Rate an akuten und chronischen Nebenwirkungen und der Höhe der eingesetzten Einzel- und Gesamtherddosen bzw. der Dosisspezifikation. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3- 4) werden in neueren Studien nach alleiniger Brachytherapie in 0-1% der Fälle angegeben (86, 103, 4, 5, 137). Bei Petereit et al. (103) betrug die 4- Jahres- Überlebensrate von 191 Patientinnen des FIGO- Stadiums I (96% G1- G2- Differenzierung, 94% Ia- Ib) 95%, vaginale Rezidive traten nicht auf. Alektiar et al. (5) ermittelten in einer retrospektiven Analyse an 233 Patientinnen des FIGO- Stadiums Ib eine vaginale Rezidivrate von 1% bei einer Überlebensrate von 94%. Bei 1% der untersuchten Fälle traten schwere chronische Nebenwirkungen auf.

Unsere Ergebnisse und die der anderen Autoren zeigen die Effektivität der HDR- Afterloading- Technik bei Patientinnen im frühen Tumorstadium und rechtfertigen unserer Meinung nach den großzügigen Einsatz der Brachytherapie.

Während die vaginale Bestrahlung die Lokalrezidive am Scheidenstumpf verhindern soll, verfolgt die externe Beckenbestrahlung das Ziel, lokoregionäre Mikrometastasen in der Umgebung des Primärtumors auszuschalten (69, 123). Seit längerer Zeit hat sich ein

differenziertes Management der zusätzlichen Beckenbestrahlung entsprechend der myometranen Infiltrationstiefe und des histologischen Differenzierungsgrades durchgesetzt (1, 73, 72, 91, 45). Die wohl bekannteste prospektiv randomisierte Studie zum Stellenwert der zusätzlichen perkutanen Beckenbestrahlung beim Endometriumkarzinom im Stadium I wurde von Aalders et al. (1) publiziert. Die Entscheidung zur Teletherapie erfolgte dabei randomisiert ohne Berücksichtigung von prognostischen Faktoren. Insgesamt wurden 540 Patientinnen postoperativ (abdominale Hysterektomie mit beidseitiger Adnektomie und ohne chirurgisches Lymphknotenstaging) nachbestrahlt. Alle Patientinnen erhielten eine Radiumkontakttherapie der Vagina. 263 Patientinnen erhielten darüber hinaus eine zusätzliche perkutane Bestrahlung mit 40 Gy Gesamtherddosis, 277 Patientinnen blieben ohne weitere Therapie (Kontrollgruppe). In der Gruppe mit zusätzlicher Beckenbestrahlung fanden die Autoren zwar eine signifikante Verminderung der Lokalrezidivrate (2% vs. 7%), aber gleichzeitig eine Vermehrung von Fernmetastasen (10% vs. 5%), so dass die 5- Jahres-Überlebensrate durch die externe Bestrahlung nicht verbessert werden konnte (89% vs. 91%). Die Detailanalyse zeigte aber, dass bei Fällen mit G3- Tumoren und tiefer Myometriuminfiltration tendenziell ein Überlebensvorteil durch zusätzliche Beckenbestrahlung erreicht werden konnte bei daneben verminderter Lokalrezidivrate.

In einer nichtrandomisierten prospektiven Studie untersuchten Kucera et al. (73) 571 Patientinnen im Stadium I. Ihr Studienprotokoll sah die zusätzliche Beckenbestrahlung nur bei jenen Fällen vor, bei denen aufgrund des histologischen Befundes eine schlechte Prognose zu erwarten war (Stadium Ib, G2- G3- Differenzierung; Stadium Ic unabhängig vom Differenzierungsgrad). Alle anderen Patientinnen (Stadium Ia; Stadium Ib, G1) erhielten eine intrakavitäre HDR- Brachytherapie. Beide Behandlungsgruppen zeigten nahezu gleiche Überlebensraten mit 90,6% bzw. 87,9%. Die Autoren sahen das gleichartige Behandlungsergebnis beider Patientengruppen als Beweis des zu erzielenden Behandlungsgewinns durch die externe Bestrahlung bei prognostisch ungünstigen Tumoren.

Die neueren Ergebnisse der ebenfalls prospektiv randomisierten PORTEC- (Post- Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer-) Studie von Creutzberg et al. (23) zeigten verbesserte lokale Kontrollraten bei Durchführung einer Beckenbestrahlung im FIGO- Stadium Ib, G2- G3- Differenzierung und Ic, G1- G2- Differenzierung (4% vs. 14% lokoregionäre Rezidivrate) bei fehlender Verbesserung der Gesamtüberlebensraten (81% vs. 85%). Die Randomisation erfolgte hier zwischen perkutaner Beckenbestrahlung und reiner Beobachtung, eine Afterloading- Kontakttherapie wurde nicht angewandt. Die untersuchten

715 Patientinnen wiesen eine lokalrezidivfreie 5- Jahres- Überlebensrate von 96% gegenüber 86% in der Kontrollgruppe auf.

Im Gegensatz zur Studie von Aalders et al. (1) trat in der Gruppe mit Beckenbestrahlung keine vermehrte Bildung von Fernmetastasen auf (8% vs. 7%). Drei Viertel der Rezidive entwickelten sich bei fehlender Kontakttherapie in der Scheide.

Die Ergebnisse retrospektiver Studien, wie der von uns durchgeführten, müssen aufgrund des Fehlens nicht bestrahlter Vergleichsgruppen zurückhaltend interpretiert werden (23, 91). Trotzdem lassen sich die von uns erzielten 5- Jahres- Überlebensraten in den unterschiedlichen Bestrahlungsgruppen des Tumorstadiums I am internationalen Maßstab messen (74, 45, 91). Im Tumorstadium Ib (< 50% Myometriuminfiltrationstiefe) erhielten 61 Patientinnen eine alleinige Brachytherapie und 10 Patientinnen eine zusätzliche perkutane Beckenbestrahlung. Es zeigte sich auch in unserer Untersuchung bei direktem Vergleich der beiden Subgruppen keine signifikante Verbesserung der Überlebensraten durch die kombinierte Radiotherapie (98% vs. 89% bei zusätzlicher Teletherapie; $p=0,1726$). Der Wert der zusätzlichen Perkutanbestrahlung im Stadium I wird allerdings sichtbar bei Betrachtung der erreichten Überlebensrate von 44 kombiniert bestrahlten Patientinnen des Tumorstadiums Ic (> 50% Myometriuminfiltrationstiefe). Sie betrug 85,9% und erreichte somit das hohe Niveau der Patientinnen im prognostisch günstigeren Stadium Ib (89%).

Abschließend kann man festhalten, dass unsere Ergebnisse im Einklang mit den oben beschriebenen Studien stehen, die eine zusätzliche perkutane Strahlentherapie des Beckens bei einer Tumordinvasionstiefe > 50% des Myometriums im Stadium I empfehlen, auch wenn dadurch eine statistisch signifikante Verbesserung des Überlebens wahrscheinlich nicht erreicht werden kann.

Patientinnen fortgeschrittener Tumorstadien (II- IV) erhalten an unserer Klinik nach Möglichkeit immer die perkutane Zusatzbestrahlung. Auch ihre Behandlungsergebnisse entsprechen denen der internationalen Literatur (Tab. 45) und dürfen als Hinweis für die Richtigkeit unseres Therapiekonzeptes beim Endometriumkarzinom gelten. So betrugen die 5- Jahres- Überlebensraten im Stadium II 70,3% und im Stadium III 62,3%.

Hänsen et al. (45) stellten retrospektiv die Behandlungsergebnisse von 541 Patientinnen aller Tumorstadien zusammen. Diese Untersuchung zeigte bei kombinierter Strahlentherapie einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen Überleben und Stadium ($p= 0,0001$). Dabei betrug die Überlebensrate nach 5 Jahren im Stadium II 81,1%, im Stadium III 70,4% sowie im Stadium IV 46,9%.

Tabelle 45: Überlebensraten der FIGO- Stadien II- IV nach postoperativer Bestrahlung- Literaturangaben

	FIGO- Stadium	n	Therapiemodus OP +	5- JÜR (%)
Hänsgen 1999	II	122	komb. KT	81,1
	II	17	AL- KT	73,6
	III	32	komb. RT	70,4
	IV	14	komb. RT	46,9
Blake 2000	IIa	22	komb. RT	68
	IIb	30	komb. RT	70
Lybeert 1989	II	27	komb. RT	68*
	III + IV	22	komb. RT	50*
Larson 1988	II	69	komb. RT	60
<u>Eigene Ergebnisse</u>	II	24	komb. RT	70
	III	20	komb. RT	62

* relapse- free survival

Die an unserer Klinik 1998 durchgeführte Verminderung der Gesamtherddosis der Teletherapie des kleinen Beckens von 60 Gy auf 45 Gy zeigte keine signifikante Beeinflussung der Behandlungsergebnisse. Der Vergleich der 5- Jahres- Überlebensraten beider Bestrahlungspläne ergab annähernd gleiche Resultate mit Überlebensraten von 77,6% bei 45 Gy GHD und 78,7% bei 60 Gy GHD. Die geringere Gesamtherddosis lässt allerdings eine Abnahme der Früh- und Spätfolgen der adjuvanten Strahlentherapie erwarten.

Laut Sommer et al (123) sind für die Sterilisierung von eventuell postoperativ vorhandenen Mikrometastasen etwa 50 Gy ausreichend.

4.4.3. Definitive Strahlentherapie

Die ausschließliche Strahlentherapie bietet die Möglichkeit, auch jene Patientinnen kurativ zu behandeln, bei denen aus internen Gründen auf eine Operation verzichtet werden muss (74).

Da die meisten Fälle von Korpuskarzinomen operiert werden, ist es schwierig, größere Patientenkollektive mit ausschließlicher Bestrahlung zu bilden. Die von uns erreichte 5- Jahres-Überlebensrate der 46 inoperablen Patientinnen von annähernd 60% zeigt, dass das Behandlungsergebnis um ca. 20% hinter dem der operativen Therapie zurückbleibt, wie von zahlreichen anderen Autoren beschrieben (69, 71, 41, 8, 67, 106, 123). Allerdings sei darauf hingewiesen, dass knapp 31% der Fälle dieser Patientengruppe auf die fortgeschrittenen Tumorstadien entfallen (cII oder cIII). Dieser Anteil liegt über den angegebenen

Literaturwerten von 10-17% für das Stadium cII und 3-8% für die Stadien cIII und cIV (67, 74, 78, 127). Eine zusätzlich negative Beeinflussung der Überlebensrate wäre so erklärbar.

Bei der primären Strahlentherapie werden üblicherweise Kontakt- und Perkutantherapie kombiniert angewandt (123, 8, 117, 39, 69, 106, 127).

Daneben gibt es einige Autoren, die exzellente Ergebnisse bei geringer Nebenwirkungsrate durch Einsatz alleiniger Kontakttherapie v. a. früher Tumorstadien beschreiben (82, 68, 78, 100). Es gibt eine generelle Übereinstimmung aller Autoren darüber, dass die intracavitäre Brachytherapie notwendig ist, um die lokale Tumorkontrolle zu gewährleisten. Laut Kupelian et al. (78) profitieren Patientinnen mit Zervixbefall und extrauteriner Tumorausbreitung zweifellos von der zusätzlichen Beckenbestrahlung. Bei Weiß et al. (139) erhielten auch Patientinnen im Stadium cI prinzipiell eine kombinierte Radiotherapie. Trotzdem räumen diese Autoren ein, dass auch eine alleinige Kontakttherapie in frühen Tumorstadien zu einer guten lokalen Tumorkontrolle führen kann und v. a. bei multimorbiden und alten Patientinnen als gut verträgliche und nebenwirkungsarme Therapie zu empfehlen sei.

Allerdings zeigten Creasman et al. (21), dass bei fast 20 % der im klinischen Stadium I diagnostizierten Fälle doch eine extrauterine Tumorausbreitung vorhanden war. Diese Tatsache spricht wiederum für den generellen Einsatz einer kombinierten Bestrahlung, auch wenn durch den zusätzlichen Einsatz der perkutanen Beckenbestrahlung eine höhere Rate an Nebenwirkungen zu erwarten ist (100).

In insgesamt 8 Fällen konnte bei unseren Patienten eine Afterloadingtherapie nicht durchgeführt werden, da aus verschiedenen Gründen eine Sondierung des Zervikalkanals nicht möglich war. Die 5- Jahres- Überlebensrate betrug bei kombinierter Bestrahlung im klinischen Stadium I 70,3%. Dieses Resultat fügt sich exzellent in die in der Literatur angegebenen Werte ein, die unabhängig vom Bestrahlungsmodus mit 57- 95% angegeben werden (Tab. 43). Auch die von uns erreichte Überlebensrate der Patientinnen im klinischen Stadium II lässt sich mit 29,2% gut mit den Behandlungsergebnissen anderer Studien vergleichen. Wird die Bestrahlungstechnik nicht gesondert analysiert, werden hier 5- Jahres- Überlebensraten zwischen 21- 85% beschrieben (Tab. 44). Die Behandlungsergebnisse der ausschließlich perkutan bestrahlten Patientinnen sind in unserer Untersuchung aufgrund der geringen Fallzahlen nicht auswertbar.

4.5. Therapiekomplikationen

Die retrospektive Zuordnung akuter Therapiefolgen in die Systematik der Common Toxicity Criteria (CTC) zeigte die hohe Inzidenz von frühen Nebenwirkungen nach postoperativer oder primärer Radiotherapie. So traten bei insgesamt 80,2% der postoperativ bestrahlten Patientinnen und bei 92,1% der primär bestrahlten Patientinnen lokale akute Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten betroffenen Organe waren Darm und Harnblase, wie bereits durch andere Autoren gezeigt wurde (22, 138, 56). Bis auf zwei stark ausgeprägte Therapiefolgen am Gastrointestinaltrakt (Übelkeit, Diarrhoe) war die überwiegende Mehrheit der akuten Therapiefolgen definitionsgemäß in geringer Schwere (Grad 1) oder mäßiger Schwere (Grad 2) ausgeprägt. Keine Patientin musste die Therapie aufgrund der aufgetretenen frühen Nebenwirkungen abbrechen. Des Weiteren gibt die vorgestellte Untersuchung einen detaillierten Überblick der Nebenwirkungen bezüglich der Strahlentherapiemodalität. Wie in vielen anderen Studien beschrieben (56, 47, 55, 57, 22, 53, 86, 72, 74), zeigte sich eine höhere Komplikationsrate bei der Kombination von Brachytherapie mit externer Beckenbestrahlung. Während die Rate akuter Komplikationen bei postoperativer Brachytherapie bei 62,5% mit durchwegs milden Schweregraden (Grad 1 und Grad 2) lag, stieg sie auf 93% bzw. 92,1% nach postoperativer bzw. primärer kombinierter Radiotherapie an. Die beiden schweren Therapiefolgen (Grad 3) traten ebenfalls im Rahmen der Kombinationsbestrahlung auf.

Die von uns ermittelten Komplikationsraten liegen im direkten Vergleich meist über denen anderer Untersuchungen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Mehrheit der Patientinnen (n= 138) eine kombinierte Bestrahlung erhielt mit erwartungsgemäß höherer Komplikationsrate als bei alleiniger Kontaktbestrahlung der Scheide (n= 72). Zum anderen ist die Einordnung unserer Ergebnisse ins internationale Schrifttum mit einigen Schwierigkeiten verbunden. Die große Variabilität der Komplikationsraten verschiedener Studien beruht unter anderem auf den unterschiedlichen Therapiemodalitäten und Dosierungen der Radiotherapie (56, 138). Daneben existieren international verschiedene Systematiken zur Einteilung akuter und chronischer Nebenwirkungen. Die Vielfalt von klinischen Symptomen und die Überlappung von Graduierungen erschweren den Informationsaustausch erheblich (121). Weiterhin ist die Graduierung der Schwere der Nebenwirkungen abhängig von der persönlichen Interpretation des Untersuchers. In der von Creutzberg et al. (22) durchgeführten multizentrischen PORTEC- Studie variierten die Angaben zu akuten Nebenwirkungsraten der einzelnen Studienzentren zwischen 44- 83% (p= 0,06).

Im Rahmen anderer Untersuchungen berichteten die Autoren nur über die Inzidenz chronischer Therapiefolgen (109) oder begründeten die fehlende Analyse akuter Nebenwirkungen mit der schlechten Dokumentationslage (86). Milde Nebenwirkungen, die häufig während der Therapie auftreten, wie z. B. Diarrhoe, Harndrang, Pollakisurie, werden nicht aufgeführt, wenn sie nicht zur Unterbrechung oder sogar zum Therapieabbruch führen (22). Häufig ist es auch schwierig, aufgetretene Komplikationen der Radiotherapie oder dem Tumorleiden zuzuordnen (138).

Im Gegensatz dazu gaben Jereczek- Fossa et al (56) in ihrer Studie eine exzellent dokumentierte Auflistung früher Nebenwirkungen nach postoperativer Radiotherapie von 317 Patienten aller Tumorstadien. 78% der Patientinnen erhielten eine kombinierte Bestrahlung und bei 95% der extern bestrahlten Patientinnen (mit oder ohne Brachytherapie) traten akute Therapiekomplicationen auf, im Gegensatz zu geringen 24% bei alleiniger Kontakttherapie. Mit einer Ausnahme standen alle schweren Komplikationen (6,6%) im Zusammenhang mit kombinierter Bestrahlung. Das am häufigsten betroffene Organsystem war wie in unserer Untersuchung der Gastrointestinaltrakt, hier unter Darmkomplikationen zusammengefasst. In einer multivariaten Analyse wurden Alter ($p=0,016$) und Höhe der GHD der Teletherapie ($p=0,015$) bzw. Brachytherapie ($p=0,002$) als unabhängige Faktoren gefunden, die das Risiko akuter Nebenwirkungen erhöhten. Weiss et al. (138) ermittelten an 159 postoperativ kombiniert bestrahlten Patientinnen der FIGO- Stadien I und II eine akute Komplikationsrate von 65,4%. Auch hier standen milde Nebenwirkungen an Darm und Harntrakt im Vordergrund. Sie beschrieben weiterhin einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten akuter Nebenwirkungen und dem Risiko, an chronischen Therapiefolgen zu erkranken. Dabei betrug die Wahrscheinlichkeit der Chronifizierung bei Patientinnen ohne akute Therapiefolgen 5,4% im Gegensatz zu 28,8%, wenn frühe Komplikationen auftraten ($p=0,01$). Die Beziehung zwischen akuter und chronischer Toxizität der Radiotherapie ist in den letzten Jahren zu einem wichtigen und viel untersuchten Thema geworden. Bei einigen Patientinnen existiert kein symptomfreies Intervall zwischen dem Auftreten akuter und chronischer Komplikationen. Creutzberg et al. (22) schlussfolgerten, dass möglicherweise chronische Darmkomplikationen aus einer persistierenden Verletzung der intestinalen Mukosa resultierten. In ihrer Studie traten nach durchschnittlich 8 Monaten bei einem Viertel der Patientinnen späte Folgen der Therapie (postoperative perkutane Teletherapie) auf. Die Rate schwerer chronischer Nebenwirkungen betrug 3%. Sie wird in der Literatur nach alleiniger postoperativer Beckenbestrahlung mit 2-6%, nach kombinierter Bestrahlung mit 4-13% und nach alleiniger Brachytherapie mit 0- 7% angegeben (22, 138, 53, 57, 133).

Viele Autoren beschrieben in ihren Untersuchungen, dass vor allem der Darmtrakt von chronischen Therapiefolgen betroffen war (109, 18, 57, 133, 138). Jereczek- Fossa et al. (57) ermittelten an 317 postoperativ bestrahlten Patientinnen eine chronische Nebenwirkungsrate von hohen 51%, wobei 41% den Darmtrakt betrafen. Andere Autoren berichteten über Inzidenzen chronischer Therapiefolgen an Darmtrakt und Harnblase, die zwischen 3- 25% bzw. 0-6% variierten (37, 18, 109, 136).

Zur Reduktion der Nebenwirkungsrate bei kombinierter Strahlentherapie kann die Verwendung eines Mittelblocks sowie die Bestrahlung mittels 4- Felder- Technik dienen (57, 109, 45, 123). Der Mittelblock dient dabei dem Schutz der Risikoorgane Harnblase und Rektum durch „Ausblockung“ des durch die Brachytherapie belasteten Volumens aus dem perkutanen Bestrahlungsvolumen. Mit einer schonenden 4- Felder- Technik erreicht man eine homogene Dosisverteilung bei Schonung von Blase und Darm, da neben den ventralen und dorsalen Stehfeldern zusätzlich seitliche Felder eingestellt werden (123).

Im Rahmen unserer Untersuchung war es möglich, die Häufigkeit später Therapiefolgen am Darmtrakt zu ermitteln. 3 von 172 postoperativ bestrahlten Patientinnen (1,7%) und 4 primär bestrahlte Frauen (10,5%) entwickelten diese Komplikation durchschnittlich 11 Monate nach Beendigung der Radiotherapie. Diese Werte entsprechen den internationalen Angaben (57, 123). Die Bestrahlungsmodalität war in allen Fällen die kombinierte Brachy- und Perkutantherapie. Die Gesamtherddosen im Zielgebiet des kleinen Beckens reichten von 43,2 Gy bis 64 Gy.

Der Dokumentation war zu entnehmen, dass es in einigen Fällen schwierig war, streng zwischen therapie-, krankheits- und tumorbedingten Folgeerscheinungen zu differenzieren. Des Weiteren war eine Schweregradeinteilung nach RTOG/ EORTC- Kriterien retrospektiv nicht durchführbar. Es traten keine Rektovaginal- oder Vesikovaginalfisteln im Sinne von Grad 4- Nebenwirkungen im Beobachtungszeitraum auf.

Zur besseren Vergleichbarkeit der Nebenwirkungen sollten sich international einheitliche Systematiken durchsetzen. In Tabelle 46 werden Ergebnisse verschiedener Studien noch einmal zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 46: Überblick über Nebenwirkungen bei postoperativer und primärer RT-Literaturangaben

Autor	Anzahl	Systematik	RT- Modalität	Akute NW (%)	Chron. NW (%)
Jereczek-Fossa 2003	317	RTOG	OP + komb. RT (78%) perk. RT Al- KT	95 24	-
Jereczek-Fossa 1998	317	RTOG/ LENT/ SOMA	komb. RT (78%) Al- KT perk. RT	-	51
Creutzberg 2001	338	Franco-Ital. Glossar	perk. RT	63	25
Weiss 1999	159	Franco-Ital. Glossar	komb. RT	65,4	20,6
Irwin 1998	217	RTOG	komb. RT	-	30
Mac Leod 1998	143	RTOG	AL- KT	-	23,1
Nguyen 1995	27	?	Primäre RT Al- KT (70,4%) komb. RT	0	11,0
Nguyen 1998	36	RTOG	Al- KT	19	21,0
Fishman 1996	54	?	Al-KT± perk. RT	60,0 (GIT)	0
Chao 1996	101	?	Al-KT± perk. RT	-	5,0
Kucera 1998	228	WHO EORTC	Al- KT	13,2	6,6 (> Grad 3)
Varia 1987	73	?	Al-KT± perk. RT	-	9,6%
Taghian 1988	104	Franco-Ital. Glossar	Al-KT± perk. RT	-	17,3
Weiss 1998	21	?	Al-KT± perk. RT	47,6	38,1
Knocke 1995	280	Franco-Ital. Glossar	Al- KT	10,0	24,6

4.6. Überleben und Rezidive

4.6.1. Rezidive bei postoperativer Bestrahlung

Die Eckpfeiler in der Therapie des Endometriumkarzinoms werden heute zweifellos durch die Operation und die adjuvante Radiotherapie gebildet. Dank dieser Therapiestrategie können hervorragende Heilungsraten bis zu 94% erreicht werden (41, 6, 75, 88, 72, 53, 135).

Demgegenüber steht die schlechte Prognose von Rezidivtumoren des Korpuskarzinoms. In unserer Untersuchung unterschieden wir zwischen lokoregionären Rezidiven, Fernmetastasen und dem gleichzeitigen Vorkommen beider Rezidivformen.

Als lokoregionäre Rezidive bezeichneten wir nicht nur isolierte vaginale Rezidive, sondern auch zentral gelegene Rezidivtumoren innerhalb des ehemaligen Bestrahlungsfeldes, die in seltenen Fällen auch die Beckenwand erreichten. Fernmetastasen sind dagegen Ausdruck der systemischen Krankheitsausbreitung. Die in der Literatur angegebenen 5- Jahres-Überlebensraten von Rezidivtumorpatienten schwanken zwischen 10-50% (2, 135, 24, 113, 3, 141, 8). Dabei scheint die Prognose von Rezidivtumorpatientinnen eng mit der Lokalisation assoziiert zu sein (26, 1, 2, 135, 55, 44, 113). Lokalrezidive und besonders Scheidenstumpfrezidive weisen in der Regel deutlich günstigere Krankheitsverläufe auf als es bei Fernmetastasen der Fall ist. In einer der größeren Studien an 379 Rezidivtumorpatienten zeigten Aalders et al. (2), das Scheidenstumpfrezidive am erfolgreichsten behandelt wurden. Die Überlebensrate nach 5 Jahren lag mit 24% weit über der von Fernmetastasen mit 4%. Noch schlechter war die Prognose für Frauen mit gleichzeitigem Nachweis von Lokalrezidiv und Fernmetastasen, hier betrug die Überlebensrate nur 2%. Sartori et al. (113) ermittelten an 209 Rezidivfällen 5- Jahres- Überlebensraten vaginaler und extravaginaler Lokalrezidive sowie von Fernmetastasen von 68%, 29% und 8% bei statistischer Signifikanz ($p=0,00001$).

Auch unsere Untersuchung zeigt tendenziell einen Überlebensvorteil vaginaler Rezidive gegenüber zentralen Rezidiven und Fernmetastasen. So betrug die Überlebensrate nach 5 Jahren bei vaginaler Rezidivbildung 44,4%. Nur 17,2% der Patientinnen mit Fernmetastasen überlebten den gleichen Zeitraum. Eine statistische Signifikanz der Ergebnisse bestand allerdings nicht.

Trotz Einsatz aggressivster Therapien bei Rezidivtumoren des Endometriumkarzinoms (OP, RT, OP+ RT, systemische Therapie mittels Zytostatika oder Hormonen) ist häufig nur ein palliativer Behandlungserfolg zu erwarten (75). Daher scheint es besonders wichtig, ihr Auftreten zu verhindern. In unserer Untersuchung entwickelten 19,6% der primär operierten Patientinnen Rezidive. Mit diesen Werten bewegen wir uns im Rahmen der in anderen Studien angegebenen Inzidenzen von 7- 22 % (45, 41, 142, 54, 55, 24, 108, 113). Zahlreiche Autoren sind übereinstimmend der Meinung, dass durch die adjuvante Strahlentherapie die Häufigkeit lokoregionärer Rezidive reduziert wird (92, 45, 1, 135, 113, 44, 23). Die Häufigkeit der Scheidenmetastasierung beträgt nach alleiniger Operation 2- 15%, mit einem Durchschnittswert von 9,5% (69). Durch die Kontaktbestrahlung reduziert sich die vaginale

Rezidivrate auf unter 2% (69, 117, 65). Dabei sollte die gesamte Scheide in das Zielvolumen einbezogen werden, damit auch suburethral gelegene Metastasen miterfasst werden, die ca. 17% der Vaginalrezidive ausmachen (65, 8, 45).

Insgesamt entwickelten 5 postoperativ bestrahlte Patientinnen in unserer Untersuchung vaginale Rezidive (3,3%). Das Ergebnis liegt somit im Rahmen der in der Literatur angegebenen Werte. Während die vaginale Kontakttherapie die Lokalrezidive am Scheidenblindsack und am Urethralwulst verhindern soll, verfolgt die externe Beckenbestrahlung das Ziel, subklinische Zellnester in der Umgebung des Primärtumors auszuschalten (69). Die Inzidenz lokoregionärer Rezidive für die Gesamtheit der postoperativ bestrahlten Patientinnen betrug insgesamt 4,6%. Jerezek- Fossa et al. (55) untersuchten 317 postoperativ bestrahlte Patientinnen aller FIGO- Stadien hinsichtlich des Rezidivmusters und fanden bei 3,5% der Fälle erneutes lokales Tumorwachstum. Die Gesamtrezidivrate dieser Studie betrug 22%. Bei Yalman et al. (142) entwickelten 15,2% von insgesamt 440 postoperativ bestrahlten Patientinnen Rezidive, davon waren 2,7% lokoregionär begrenzt. Die Bedeutung der adjuvanten Strahlentherapie zur Vermeidung lokaler Rezidive konnte von Creutzberg et al. (24) in einer randomisierten Studie an 715 Frauen im Stadium I eindrucksvoll dargestellt werden. 361 Patientinnen wurden nur operiert und entwickelten während der Nachbeobachtung in 46 Fällen Lokalrezidive (12,7%). 354 wurden einer postoperativen perkutanen Beckenbestrahlung zugeführt, wodurch die Lokalrezidivrate statistisch signifikant auf 3,7% sank (13/ 354, $p < 0,0001$). Die meisten Rezidive der nicht bestrahlten Frauen entwickelten sich in der Vagina (69,6%). Allerdings konnte durch die höhere lokale Kontrollrate in der Bestrahlungsgruppe kein Überlebensvorteil dieser Patientinnen nachgewiesen werden. Die Gesamtüberlebensrate wurde nach 8 Jahren mit 71% angegeben und unterschied sich damit nicht signifikant von der nicht bestrahlten Patientinnen (77%, $p=0,18$). Auch andere Autoren wiesen auf die Diskrepanz bestrahlter Patientinnen v. a. früher Tumorstadien hin, die trotz geringerer Lokalrezidivrate keinen nachweisbaren Überlebensvorteil gegenüber nicht bestrahlten Frauen aufwiesen (113, 3, 108, 135, 1, 69). Eine Erklärung dieser Ergebnisse wurde durch den erhöhten Anteil von Fernmetastasen bei extern bestrahlten Patienten im Vergleich zu nicht bestrahlten Fällen gefunden, der sich negativ auf die Überlebensrate auswirkte. In der oben beschriebenen PORTEC- Studie von Creutzberg et al. (24) bestand das Rezidivmuster der 361 Kontrollfälle (operierte Patientinnen ohne adjuvante Bestrahlung) aus 69% Lokalrezidiven und 31% Fernmetastasen. Durch zusätzliche externe Beckenbestrahlung in 354 Fällen änderte sich die Rezidivzusammensetzung. Die Patientinnen bildeten eher Fernmetastasen (71%) als

lokoregionäre Rezidiven (29%). Durch dieses Rezidivmuster wurde der Einfluß der abnehmenden Lokalrezidivrate auf das Überleben deutlich abgeschwächt. Bei Jerezek- Fossa et al. (55) bildeten sich bei 18% der postoperativ bestrahlten Frauen (n= 317) Fernmetastasen und ihr Anteil am Rezidivmuster betrug 81%. Auch die von uns vorgelegten Ergebnisse entsprechen diesen Beobachtungen: 15% der postoperativ radiotherapeutisch behandelten Frauen entwickelten extrapelvine Rezidive, 60% aller Rezidive wurden durch Fernmetastasen gestellt. Die Primärtumorthherapie hat demnach entscheidenden Einfluss auf die Lokalisation der Rezidive. Am häufigsten bildeten sich Fernmetastasen in Lunge und Knochen (22% und 26%). Diese Organe und die Leber wurden auch in anderen Studien als häufige Lokalisationen von Fernmetastasen ausgemacht (142, 117, 24). Weiterhin ermittelten wir das FIGO- Stadium, den Lymphknotenbefall und den positiven Blutgefäß- bzw. Lymphbahneinbruch durch Tumorzellen als statistisch signifikante Einflussfaktoren auf die Rezidiventstehung ($p= 0,001$, $p= 0,001$, $p= 0,001$). Mit zunehmender Entdifferenzierung der Primärtumore stieg ebenfalls die Häufigkeit von Tumorrezidiven, allerdings bei fehlender statistischer Signifikanz ($p= 0,327$). Auch in anderen Untersuchungen wurden diese und weitere Risikofaktoren bezüglich ihres Einflusses auf die lokale Kontrolle untersucht und als signifikant bestätigt (92, 44, 141, 24, 55, 1, 45). Bei Hart et al. (44) zeigten sich der Malignitätsgrad und der Lymphgefäßeinbruch als signifikante Risikofaktoren ($p= 0,003$, $p= 0,007$). Jerezek- Fossa et al. (55) ermittelten für das Alter, die Histologie und das FIGO- Stadium statistische Signifikanz ($p= 0,03$, $p= 0,039$ und $p= 0,0001$). Aalders et al. (2) stellten die Häufung ungünstiger histologischer Merkmale wie G3- Differenzierung, adenosquamöse Histologie, tiefe Myometriuminfiltration und Blutgefäßeinbrüche v. a. im Zusammenhang mit Fernmetastasen fest. Literaturangaben zufolge, treten 60- 75% aller Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primärtumorthherapie auf (44, 141, 3, 108, 142, 124). Die (mediane) Zeit von 12 Monaten bis zur Rezidivmanifestation hebt die Bedeutung engmaschiger Nachsorgeuntersuchungen v. a. in den ersten posttherapeutischen Jahren hervor.

4.6.2. Rezidive bei definitiver Bestrahlung

Aufgrund der geringeren Fallzahlen lassen sich die oben dargestellten Zusammenhänge an unserer primär bestrahlten Patientengruppe nur eingeschränkt darstellen. Nach Primärtumorthherapie kam es in 21,2% der Fälle zu erneutem Tumorwachstum. Die in der Literatur angegebenen Werte liegen zwischen 6%- 30% (82, 71, 99, 100, 15, 76, 134, 106,

78). Viele Autoren bestätigten mit ihren Untersuchungen, dass die Rezidivlokalisierung von der Primärtumorthherapie abhängig ist (2, 8, 3, 135). So entwickeln sich Lokalrezidive bei nicht exstirpierter Gebärmutter bevorzugt in selbiger, ansonsten kommt es am häufigsten zu Scheidenstumpfrezidiven. Aalders et al. (2) untersuchten 379 Rezidivtumorpatientinnen, von denen 104 Frauen im Rahmen der Primärtumorthherapie als inoperabel eingestuft wurden und eine primäre Radiotherapie erhielten. 53% der Rezidive waren lokoregionär lokalisiert, bei 22% handelte es sich um Fernmetastasen und die restlichen Rezidive entwickelten sich simultan als Fernmetastasen und Lokalrezidive. 86% der Rezidive traten dabei intrauterin auf. Die geringe Häufigkeit vaginaler Rezidive bei nicht operierten Frauen scheint diejenigen Autoren zu bestätigen, die als Ursache ihrer Entstehung eine Implantation von Tumorzellen während der Operation vermuten (54, 70, 65). 4 von insgesamt 5 Lokalrezidiven, die in unserer primär bestrahlten Patientengruppe auftraten, waren extravaginale, pelvine Rezidivtumoren. Die Lokalrezidivrate war mit 15,1% höher als in der Literatur angegeben, was wir erneut auf die geringe Fallzahl der Patientengruppe und das erhöhte Risikoprofil zurückführen. Insgesamt war die Rezidivhäufigkeit mit 21,1% im Literaturvergleich nicht erhöht. Der Beitrag der adjuvanten Radiotherapie zur lokalen Kontrolle ist von vielen anderen Arbeitsgruppen an größeren Patientenkollektiven und durch Vergleich mit Kontrollgruppen bestätigt worden (siehe Kapitel 4.6.1.). Die mediane Überlebenszeit nach Rezidivdiagnose betrug in unserer Untersuchung 8 Monate. Eine ebenso ungünstige Prognose wiesen 70 Rezidivpatientinnen bei Jerezek- Fossa et al. (55) auf. Hier betrug die mediane Überlebenszeit nach Rezidivdiagnose 18 Monate, nach Fernmetastasierung nur 9 Monate. Eine Analyse der Rezidivtherapie war nicht Gegenstand unserer Untersuchung. Wir können daher die Überlebenszeiten nicht in Beziehung zur Therapie setzen. Auch hier soll gelten, primär das Auftreten der Rezidive zu verhindern. Ein signifikant erhöhtes Risikoprofil bieten innerhalb des Gesamtpatientenkollektivs Fälle fortgeschrittener Tumorstadien ($p=0,0001$) und Fälle mit positiven Lymphknoten bzw. positivem Blut- und Lymphgefäßeinbruch ($p=0,0041$, $p=0,001$). In den meisten Studien wird ein rezidivfreies Intervall von 15- 17 Monaten angegeben (141, 54). Einige Autoren untersuchten die Länge des rezidivfreien Intervalls als prognostisch bedeutenden Einflussfaktor auf das Überleben. Sartori et al. (113) ermittelten eine schlechtere Prognose für Rezidive, die innerhalb von 12 Monaten nach Primärtherapie auftraten. Für sie betrug die 5- Jahres- Überlebensrate 17% gegenüber 46% bei späterer Rezidivierung. Podczaski et al. (108) gelangten zu ähnlichen Ergebnissen. Die mediane Zeit bis zur Rezidivmanifestation betrug bei unseren Patientinnen nur 10 Monate und mag Ausdruck der Aggressivität der Rezidivtumoren sein.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden retrospektiv die Krankheitsverläufe von 230 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom als Primärtumor untersucht, die im Zeitraum vom 1. Januar 1994 bis 31. Dezember 2000 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock eine radiotherapeutische Behandlung erhielten. So ergab sich eine Selektion aus der Gesamtheit der Korpuskarzinompatienten der Region.

Grundsätzlich trennten wir das Gesamtkollektiv in zwei Patientengruppen, die eine aus 184 postoperativ bestrahlten Patientinnen bestehend, die andere gebildet von 46 inoperablen, primär bestrahlten Fällen. Die von uns erzielten Behandlungsergebnisse bestätigen die insgesamt gute Prognose von Patientinnen mit Endometriumkarzinomen, v.a. mit frühen Ausbreitungsstadien. Die Mehrheit der Patientinnen befand sich zum Zeitpunkt der Diagnose in einem prognostisch günstigen, frühen Tumorstadium. So entfielen in unserer Untersuchung nahezu drei Viertel der Fälle auf das Tumorstadium I der für die jeweilige Patientengruppe gültigen FIGO- Klassifikation.

Die durchschnittliche Überlebenszeit aller Patientinnen vom Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 8,0 Jahre bei einer 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan und Meier von 77,6%.

Als Faktoren mit signifikantem Einfluss auf die Überlebenszeit ermittelten wir das Tumorstadium und den histopathologischen Malignitätsgrad sowohl bei operierten als auch inoperablen Patientinnen und tumormorphologische Kriterien wie Infiltrationstiefe, Tumorgröße, Blut- und Lymphbahninvasion, Lymphknotenbefall sowie Peritonealzytologie in der Gruppe der zuvor operierten Patientinnen. Da es sich bei der Mehrzahl der Prognosekriterien nicht um unabhängige Einzelfaktoren handelt, sondern um ein Netzwerk voneinander abhängiger Parameter, gibt erst die multivariate Analyse eine verbesserte Bewertung der Einzelfaktoren. In dieser hatte das Tumorstadium die größte Bedeutung für das Überleben bei postoperativ bestrahlten Frauen.

Damit untermauern unsere Ergebnisse die Bedeutung der bekannten Prognosefaktoren und werten die Peritonealzytologie sowie die Tumorgröße hinsichtlich ihres prognostischen Aussagewertes auf.

Die operative Therapie des Endometriumkarzinoms wird zwar seit Jahrzehnten durch eine adjuvante Strahlentherapie ergänzt, trotzdem werden vor allem für low- risk- Patientinnen Wert und Umfang einer postoperativen Bestrahlung kontrovers diskutiert. An unserer Klinik

gelten als Indikation zur alleinigen Brachytherapie die Tumorstadien Ia G2/ G3 und Ib G1/ G2. Unsere Ergebnisse zeigten die Effektivität der HDR- Afterloading- Technik auch bei low-risk- Patientinnen und rechtfertigen unserer Meinung nach den relativ großzügigen Einsatz der Brachytherapie mit Iridium 192, die bei uns mit durchwegs geringen akuten und chronischen Nebenwirkungsraten von unter 10% verbunden war. Im Tumorstadium Ia erreichte die 5- Jahres- Überlebensrate maximale 100% und im FIGO- Stadium Ib ebenfalls hervorragende 98,1%. Bei einer mehr als 50%igen Tumordinvasionstiefe (Ic) konnte durch zusätzliche perkutane Bestrahlung die Überlebensrate nach 5 Jahren auf ähnlich hohem Niveau gehalten werden (85,9%).

Patientinnen fortgeschrittener Tumorstadien (II- IV) werden an unserer Klinik nach Möglichkeit immer zusätzlich extern bestrahlt. Auch ihre Behandlungsergebnisse bewegen sich im Rahmen der internationalen Literatur und dürfen als Hinweis für die Richtigkeit unseres Therapiekonzeptes gelten. Dabei hatte die Reduzierung der Gesamtherddosis der Teletherapie von 60 Gy auf 45 Gy keinen Einfluss auf die Überlebenszeit.

Bei Inoperabilität wird von uns immer ein kombinierter Bestrahlungsmodus angestrebt. Wie erwartet erreichte das Behandlungsergebnis nach definitiver Bestrahlung nicht das hohe Niveau der zuvor operierten Fälle. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Überleben ($p=0,0056$). Die 5- Jahres- Überlebensrate blieb bei primärer Radiotherapie um ca. 20% hinter der postoperativen Bestrahlung zurück (59,5% vs. 81,8%).

Bei insgesamt 80,2% der postoperativ bestrahlten Patientinnen und bei 92,1% der primär bestrahlten Patientinnen traten lokale akute Nebenwirkungen auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in unserer Analyse die Mehrheit der Patientinnen ($n=138$) einer kombinierten Bestrahlung zugeführt wurde mit erwartungsgemäß höherer Komplikationsrate als bei alleiniger Kontaktbestrahlung der Scheide ($n=72$). Im Vergleich zu anderen Untersuchungen müssen die unterschiedlichen Therapiemodalitäten und Dosierungen der Radiotherapie sowie die Verwendung unterschiedlicher Systematiken zur Einteilung von Nebenwirkungen beachtet werden.

Im Gegensatz zur günstigen Prognose für Primärtumorpatientinnen steht die schlechte Prognose von Rezidivtumoren des Korpuskarzinoms. Dabei konnten wir am Gesamtkollektiv tendenziell zeigen, dass vaginale Rezidive einen Überlebensvorteil gegenüber zentralen Rezidiven und Fernmetastasen aufwiesen. Die mediane Überlebenszeit von Patientinnen mit

vaginalen Rezidiven betrug 2,9 Jahre bei einer Überlebensrate von 44,4% nach 5 Jahren. Das Auftreten von Fernmetastasen reduzierte die mediane Überlebenszeit auf 1,3 Jahre und die 5-JÜR auf 8,6%. Bei einer Rezidivrate von 19,6% bei operierten und 21,2% bei primär bestrahlten Patientinnen, muss der Vermeidung von erneutem Tumorwachstum in der Therapieplanung eine zentrale Bedeutung zukommen.

Die tatsächliche Effektivität verschiedener therapeutischer Maßnahmen kann retrospektiv ohne randomisierte Vergleichsgruppen nicht sicher beurteilt werden. Die vorliegenden Ergebnisse stellen eine Bilanz unserer Klinik dar und heben die Bedeutung v. a. histomorphologischer Prognosefaktoren für die Therapieplanung hervor.

Die von uns erzielten Behandlungsergebnisse entsprechen durchaus dem internationalen Standard und geben keinen Anlass zur prinzipiellen Änderung des bisherigen Vorgehens. Dennoch muss weiterhin versucht werden, über eine zunehmende Individualisierung der Therapie mögliche Über- bzw. Unterbehandlungen zu vermeiden, um so die Mortalität an Endometriumkarzinomen weiter zu senken.

6. Thesen

1. Es wurden retrospektiv die Krankheitsverläufe von 230 Primärtumorpatientinnen untersucht, die im Zeitraum vom 1. Januar 1994 bis 31. Dezember 2000 in der Rostocker Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie an einem Endometriumkarzinom behandelt wurden. 184 Patientinnen wurden postoperativ radiotherapeutisch behandelt, 46 inoperable Frauen erhielten eine primäre Bestrahlung.
2. Beim Endometriumkarzinom handelt es sich typischerweise um eine Erkrankung der älteren Frau. Das Durchschnittsalter der operierten Patientinnen betrug 64 Jahre, bei nicht operierten Frauen sogar 72 Jahre.
3. Ziel der Arbeit war, statistische Aussagen zu krankheitsspezifischen Überlebensraten der Patientinnen in Abhängigkeit von verschiedenen Prognosefaktoren und angewandter therapeutischer Maßnahmen zu ermitteln und sie internationalen Vergleichsdaten gegenüberzustellen. Die Überlebensdaten wurden dabei nach der Methode von Kaplan-Meier ausgewertet und mittels Log-rank-Test auf statistische Signifikanz geprüft.
4. Als Faktoren mit signifikantem Einfluss auf die Überlebenszeiten zeigten sich FIGO-Stadium und histopathologischer Malignitätsgrad sowohl bei operierten als auch primär bestrahlten Patientinnen sowie tumormorphologische Kriterien wie Infiltrationstiefe, Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Blut- und Lymphbahninvasion und Peritonealzytologie in der Gruppe der zuvor operierten Patientinnen. Alter und Tumorhistologie hatten in beiden Patientengruppen keine signifikante prognostische Bedeutung.
5. Als unabhängiger Prognosefaktor erwies sich bei postoperativ bestrahlten Patientinnen das Ausbreitungsstadium des Tumorleidens. Ihm kam bezüglich der prognostischen Aussagekraft die größte Bedeutung zu. So ergab sich ein hoch signifikanter Überlebensvorteil der im Stadium I befindlichen Tumorerkrankungen mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 92,9% gegenüber den Stadien II mit 66,2% ($p=0,0001$) und III (53,3%; $p=0,0001$).

6. In der multivariaten Überlebensanalyse zeigte sich auch die Tumorgröße als unabhängiger Prognosefaktor. Patientinnen mit Tumorgrößen bis maximal 3 cm erreichten eine 5-Jahres- Überlebensrate von 93,9%, die deutlich höher war als bei größeren Tumoren (66,3%, $p= 0,0010$).
7. Die Operation steht bei der Therapie des Endometriumkarzinoms ohne Zweifel im Vordergrund. In Kombination mit einer stadienadaptierten und prognoseangepassten, adjuvanten Strahlentherapie überlebten 81,8% der Patientinnen einen Zeitraum von 5 Jahren. Erwartungsgemäß konnte mit alleiniger primärer Bestrahlung dieses Ergebnis nicht erreicht werden. Die Überlebensrate sank um ca. 20% auf 59,5% ($p= 0,0056$).
8. Der direkte Vergleich der Behandlungsergebnisse im FIGO- Stadium Ib ergab keinen signifikanten Prognosevorteil für postoperativ kombiniert bestrahlte Frauen im Gegensatz zu alleiniger Kontakttherapie der Vagina (5- JÜR: 88,9% vs. 98,1%, $p= 0,1726$). Der Wert der zusätzlichen Perkutanbestrahlung für das Tumorstadium I zeigte sich erst bei einer Myometriuminfiltrationstiefe von $> 50\%$. Mit 85,9% erreichten Patientinnen des FIGO- Stadiums Ic eine vergleichbar hohe Überlebensrate wie im prognostisch günstigeren Stadium Ib.
9. Die Häufigkeiten akuter Nebenwirkungen erscheinen mit 80,2% bei postoperativer Bestrahlung und 92,1% bei primärer Radiotherapie überdurchschnittlich hoch. Am häufigsten waren Gastrointestinaltrakt und Harntrakt von frühen Therapiekomplicationen betroffen. Allerdings kam es in nur 2 Fällen zu schweren Nebenwirkungen.
10. Es zeigte sich eine höhere Komplikationsrate bei Kombination von Brachytherapie und externer Beckenbestrahlung als bei alleiniger kontakttherapeutischer Bestrahlung der Scheide. Auch der Schweregrad früher Komplikationen erhöhte sich bei kombiniertem Bestrahlungsmodus.
- 11.7 Patientinnen entwickelten durchschnittlich 11 Monate nach Bestrahlungsende chronische Darmkomplikationen im Sinne einer Strahlenkolitis. Vorausgegangen war in allen Fällen eine kombinierte Radiotherapie, davon in drei Fällen postoperativ durchgeführt.

12. Den guten Heilungsraten bei Primärtumoren steht sie schlechte Prognose der Rezidivtumorpatientinnen gegenüber. Die 5- Jahres- Überlebensrate beträgt für sie 44,4%. Daher ist es besonders wichtig, das Auftreten von Tumorrezidiven zu verhindern. Die Inzidenz beträgt bei operierten Frauen noch 19,6%, bei primär bestrahlten 21,2%.
13. Die Prognose von Rezidivtumorpatientinnen zeigt sich eng mit der Tumorlokalisation assoziiert. Dabei weisen vaginale Rezidive einen Überlebensvorteil gegenüber zentralen Rezidiven und Fernmetastasen auf. Lunge, Skelettsystem und Leber sind die häufigsten Zielorgane einer Fernmetastasierung.
14. Wir ermittelten das FIGO- Stadium, den Lymphknotenbefall und den positiven Blutgefäß- bzw. Lymphgefäßeinbruch als statistisch signifikante Einflussparameter auf die Rezidiventstehung.

7. Literaturverzeichnis

1. AALDERS J, ABELER V, KOLSTAD P, ONSRUD M:

Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients.

Obstet Gynecol (1980); 56: 419-427

2. AALDERS J, ABELER V, KOLSTAD P:

Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients.

Gynecol Oncol (1984); 17: 85-103

3. ACKERMAN I, MALONE S, THOMAS G, FRANSSEN E, BALOGH J, DEMBO A:

Endometrial carcinoma- Relative effectiveness of adjuvant irradiation vs therapy reserved for relapse.

Gynecol Oncol (1996); 60: 177-183

4. ANDERSON J, STEA B, HALLUM A, ROGOFF E, CHILDERS J:

High-dose-rate postoperative vaginal cuff irradiation alone for stage Ib and Ic endometrial cancer. Int J

Radiat Oncol Biol Phys (2000); 46 (2): 417-425

5. ALEKTIAR K, McKEE A, VENKATRAMAN E, ZELEFSKY M, MYCHALCZAK B, HOSKINS W, BARAKAT R:

Intravaginal high-dose-rate brachytherapy for stage Ib (FIGO grade 1, 2) endometrial cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys (2002); 53 (3): 707-713

6. ALEKTIAR K, VENKATRAMAN E, ABU-RUSTUM N, BARAKAT R:

Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients?

Cancer (2003); 98 (11): 2368-2377

7. AWMF- Leitlinien der Dt. Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG):

Diagnostische und therapeutische Standards beim Endometriumkarzinom

Reg.Nr: 032/034, (2006)

8. BALTZER J, MEERPOHL HG, BAHNSEN J:

Praxis der gynäkologischen Onkologie- Konzepte für das differenzierte Vorgehen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Band III, 2. Auflage, 200-218, 2000

9. BLOSS J, BERMAN M, BLOSS L, BULLER R:

Use of vaginal hysterectomy for the management of stage I endometrial cancer in the medically compromised patient.

Gynecol Oncol (1991); 40 (1): 74-77

10. BURGER MP:

Management of stage I endometrial carcinoma.

BMJ (2001); 322: 568-569

11. CALVIN D, CONNELL P, ROTMENSCH J, WAGGONER S, MUNDT A:

Surgery and postoperative radiation therapy in stage II endometrial carcinoma.

Am J Clin Oncol (1999); 22 (4): 338-343

12. CARRIERO C, NAPPI L, MELILLI G, DI GESU G, CORMIO G, DI VAGNO G, FERRERI R:

Prognostic factors and selective use of vaginal hysterectomy in early stage endometrial carcinoma.

Eur J Gynecol Oncol (1990); 20 (5-6): 408-411

13. CHADHA M, NANAVATI P, LIU P, FANNING J, JACOBS A:

Patterns of failure in endometrial carcinoma stage Ib grade 3 and Ic patients treated with postoperative vaginal vault brachytherapy.

Gynecol Oncol (1999); 75: 103-107

14. CHAN J, LIN Y, MONK B, TEWARI K, BLOSS J, BERMAN M:

Vaginal hysterectomy as primary treatment of endometrial cancer in medically compromised women.

Obstet Gynecol (2001); 97 (5): 707-711

15. CHAO C, GRIGSBY P, PEREZ C, MUTCH D, HERZOG T, CAMEL M:

Medically inoperable stage I endometrial carcinoma: a few dilemmas in radiotherapeutic management.

Int J Radiat Oncol Biol Phys; 34 (1): 27-31, 1996

16. CHRISTOPHERSON W, CONNELLY P, ALBERHASKY R:

Carcinoma of the endometrium: An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I disease.

Cancer (1983); 51 (9): 1705-1709

17. CIRISANO F, ROBBOY S, DODGE R, BENTLEY R, KRIGMAN H, SYNAN I, SOPER J, CLARKE-PEARSON D:

The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma.

Gynecol Oncol (2000); 77: 55-65

18. CORN B, LANCIANO R, GREVEN K et al:

Impact of improved irradiation technique, age and lymph node sampling on the severe complication rate of surgically staged endometrial cancer patients: a multivariate analysis.

J Clin Oncol (1994); 12 (3): 510-515

19. CREASMAN W:

Endometrial cancer: Incidence, prognostic factors, diagnosis, and treatment.

Semin Oncol (1997); 24 (1): 140-150

20. CREASMAN W, DE GEEST K, DI SAIA P, ZAINO R:

Significance of true surgical pathologic staging: a Gynecologic Oncology Group study.

Am J Obstet Gynecol (1999); 181(1): 31-34

21. CREASMAN W, MORROW C, BUNDY B, HOMESLEY H, GRAHAM J, HELLER P:

Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study.

Cancer (1987); 60 (8): 2035-2041

22. CREUTZBERG C, VAN PUTTEN W, KOPER P, LYBEERT M, JOBSEN J, WARLAM-RODENHUIS C, DE WINTER K, LUTGENS L, VAN DEN BERGH A, VAN DER STEEN-BANASIK E, BEERMAN H, VAN LENT M:

The morbidity of treatment for patients with stage I endometrial cancer: Results from a randomized trial.

Int J Radiat Oncol Biol Phys (2001); 51 (5): 1246-1255

23. CREUTZBERG C, VAN PUTTEN W, KOPER P, LYBEERT M, JOBSEN J, WARLAM-RODENHUIS C, DE WINTER K, LUTGENS L, VAN DEN BERGH A, VAN DE STEEN-BANASIK E, BEERMAN H, VAN LENT M:

Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma.

Lancet (2000); 355 (9213): 1404-1411

24. CREUTZBERG C, VAN PUTTEN W, KOPER P, LYBEERT M, JOBSEN J, WARLAM-RODENHUIS C, DE WINTER K, LUTGENS L, VAN DEN BERGH A, VAN DE STEEN-BANASIK E, BEERMAN H, VAN LENT M:

Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial.

Gynecol Oncol (2003); 89(2): 201-209

25. CREUTZBERG C, VAN PUTTEN W, WARLAM-RODENHUIS C, VAN DEN BERGH A, DE WINTER K, KOPER P, LYBEERT M, SLOT A, LUTGENS L, STENFERT KROESE M, BEERMAN H, VAN LENT M:

Outcome of high-risk stage Ic, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma trial.

J Clin Oncol (2004); 22(7): 1234-1241

26. DI SAIA, CREASMAN:

Clinical gynecologic Oncology; 6. edition, 2002: 138-166

27. DÖRR W, ZIMMERMANN J, SEEGENSCHMIEDT M:

Nebenwirkungen in der Radioonkologie: Klinisches Kompendium.

München: Urban und Vogel 2000: 53-72

28. DOUGLAS C, CONNELL P, ROTMENSCH J, et al:

Surgery and postoperative radiation therapy in stage II endometrial carcinoma.

Am J Clin Oncol (1999); 22 (4): 338-343

- 29. ELLING D, SCHILDHAUS I, GÖTZE W, BARTEL U:**
Zur prognostischen Bedeutung von Sondenlänge, Infiltrationstiefe und Grading beim Endometriumkarzinom.
Zentralbl Gynakol (1990); 112 (2): 75-79
- 30. ELTABBAKH G, MOORE A:**
Survival of women with surgical stage II endometrial cancer.
Gynecol Oncol (1999); 74: 80-85
- 31. ELTABBAKH G, PIVER M, HEMPLING R, SHIN K:**
Excellent long- term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low- risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1997); 38 (2): 373-380
- 32. EVERETT E, TAMIMI H, GREER B, SWISHER E, PALEY P, MANDEL L, GOFF B:**
The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer.
Gynecol Oncol (2003); 90: 150-157
- 33. FISHMAN D, ROBERTS K, CHAMBERS J, KOHORN E, SCHWARTZ P, CHAMBERS S:**
Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma of the endometrium.
Gynecol Oncol (1996); 61: 189-196
- 34. GAL D, RECIO F, ZAMUROVIC D, TANCER M:**
Lymphovascular space involvement- a prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma.
Gynecol Oncol (1991); 42 (2): 142-145
- 35. GRETZ III H, ECONOMOS K, HUSAIN A, LESSER M, KAPLAN E, CAPUTO T, REYNOLDS K, JOHNSTON C, PEARL M, ROBERTS J:**
The practice of surgical staging and its impact on adjuvant treatment: Recommendations in patients with stage I endometrial carcinoma.
Gynecol Oncol (1996); 61: 409-415
- 36. GREVEN K, CORN B, CASE D, PURSER P, LANCIANO R:**
Which prognostic factors influence the outcome of patients with surgically staged endometrial cancer treated with adjuvant radiation ?
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1997); 39: 413-418
- 37. GREVEN K, LANCIANO R, CORN B, CASE D, RANDALL M:**
Pathologic stage III endometrial carcinoma.
Cancer (1993); 71 (11): 3697-3702
- 38. GRIGSBY P:**
The role of radiotherapy in endometrial carcinoma.
Ann Acad Med Singapore (1996); 25: 437-40
- 39. GRIGSBY P, KUSKE R, PEREZ C, WALZ B, CAMEL M, KAO M, GALAKATOS A:**
Medically inoperable stage I adenocarcinoma of the endometrium treated with radiotherapy alone.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1987); 13 (4): 483-488
- 40. GRIGSBY P, PEREZ C, KUTEN A, SIMPSON J, GARCIA D, CAMEL H, KAO M, GALAKATOS A:**
Clinical stage I endometrial cancer : prognostic factors for local and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1992); 22: 905-911, 1992
- 41. GRULICH D, HAGEN A, MORACK G:**
Prognosefaktoren und Behandlungsergebnisse beim Endometriumkarzinom.
Zentralbl Gynakol (1996); 118(3): 154-163
- 42. HANSON M, VAN NAGELL J Jr, POWELL D, DONALDSON E, GALLION H, MERHIGE M, PAVLIK A:**
The prognostic significance of lymph- vascular space invasion in stage I endometrial cancer.
Cancer (1985); 55 (8): 1753-1757
- 43. HAROUNY V, SUTTON G, CLARK S, GEISLER H, STEHMAN F, EHRLICH C:**
The importance of peritoneal cytology in endometrial carcinoma.
Obstet Gynecol (1988); 72 (3): 394-398

- 44. HART K, HAN I, SHAMSA F, COURT W, CHUBA P, DEPPE G, MALONE J, CHRISTENSEN C, PORTER A:**
Radiation therapy for endometrial cancer in patients treated for postoperative recurrence.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1998); 41 (1): 7-11
- 45. HÄNSGEN G, NAGEL M, DUNST J, ENKE H:**
Die postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom- Eine retrospektive Analyse von 541 Patienten
Strahlenther Onkol (1999);175:548-553 (Nr.11)
- 46. HEATH R, ROSENMAN J, VARIA M, WALTON L:**
Peritoneal fluid cytology in endometrial cancer: its significance and the role of chromic phosphate (32 P) therapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1988); 15 (4): 815-822
- 47. HONG J, YACOUN S, BLEVINS J, KUBAN D, EL-MAHDI A:**
High dose rate vaginal brachytherapy in early stage endometrial carcinoma: Preliminary analysis. Am J Clin Oncol (1997); 20 (3): 254-258
- 48. HOROWITZ N, PETERS W, SMITH M, DRESCHER C, ATWOOD M, MATE T:**
Adjuvant high dose rate vaginal brachytherapy as treatment of stage I and II endometrial carcinoma. Obstet Gynecol (2002); 99 (2): 235-240
- 49. HUGUENIN P, BAUMERT B, LÜTOLF U, WIGHT E, GLANZMANN C:**
Curative radiotherapy in elderly patients with endometrial cancer.
Strahlenther Onkol (1999); 175 (7): 309-314
- 50. INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS (FIGO):**
Annual report on the results of treatment of gynecological cancer.
Int J Gynecol Obstet (1989); 28: 189
- 51. INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS (FIGO):**
Changes in gynecologic cancer staging by the international federation of gynecology and obstetrics.
Am J Obstet Gynecol (1990); 162: 610-611
- 52. INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS (FIGO):**
Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis.
Acta Obstet Gynecol Scand (1971); 50: 1-12
- 53. IRWIN C, LEVIN W, FYLES A, PINTILIE M, MANCHUL L, KIRKBRIDE P:**
The role of adjuvant radiotherapy in carcinoma of the endometrium- Results in 550 patients with pathologic stage I disease.
Gynecol Oncol (1998); 70: 247-254
- 54. JERECZEK-FOSSA B, BADZIO A, JASSEM J:**
Recurrent endometrial cancer after surgery alone: Results of salvage radiotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2000); 48 (2): 405-414
- 55. JERECZEK-FOSSA B, BADZIO A, JASSEM J:**
Surgery followed by radiotherapy in endometrial cancer: analysis of survival and patterns of failure.
Int J Gynecol Cancer (1999); 9 (4): 285-294
- 56. JERECZEK-FOSSA B, BADZIO A, JASSEM J:**
Factors determining acute normal tissue reactions during postoperative radiotherapy in endometrial cancer: analysis of 317 consecutive cases.
Radioth Oncol (2003); 68 (1): 33-39
- 57. JERECZEK-FOSSA B, JASSEM J, NOWAK R et al:**
Late complications after postoperative radiotherapy in endometrial cancer: analysis of 317 consecutive cases with application of linear-quadratic model.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1998); 41 (2): 329-338
- 58. JERECZEK-FOSSA B, JASSEM J, BADZIO A:**
Relationship between acute and normal tissue injury after postoperative radiotherapy in endometrial cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2002); 52 (2): 476-482
- 59. KADAR N, HOMESLEY H, Malfetano J:**
Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease.
Gynecol Oncol (1992); 46 (2): 145-149

- 60. KAKU T**, TSURUCHI N, TSUKAMOTO N, HIRAKAWA T, KAMURA T, NAKAO H:
Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma.
Obstet Gynecol (1994); 84 (6): 979-982
- 61. KAPLAN E**, MEIER P:
Nonparametric estimation from incomplete observations.
J Am Stat Assoc (1958); 53: 457-481
- 62. KASAMATSU T**, ONDA T, KATSUMATA N, SAWADA M, Yamada T, TSUNEMATSU R, OHMI K, SASAJIMA Y, MATSUNO Y:
Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus.
Br J Cancer (2003) ; 88 (2): 245-250
- 63. KEYS H**, ROBERTS J, BRUNETTO V, ZAINO R, SPIRTOS N, BLOSS J, PEARLMAN A, MAIMAN M, BELL G:
A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study.
Gynecol Oncol (2004); 92(3): 744-751
- 64. KILGORE L**, PARTRIDGE E, ALVAREZ R, AUSTIN J, SHINGLETON H, NOOJIN F, CONNER W:
Adenocarcinoma of the endometrium : survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling.
Gynecol Oncol (1995); 56 (1): 29-33
- 65. KLOETZER K**, GUNTHER R, WENDT T:
The vaginal stump recurrence rate in endometrial carcinoma in relation to the target volume of postoperative HDR-afterloading brachytherapy.
Strahlenther Onkol. (1997); 173 (1): 13-17
- 66. KNAK J**, MACHELEIDT R:
Vaginal hysterectomy for corpus carcinoma.
Zentralbl Gynakol (1981); 103 (5): 271-276
- 67. KNOCKE T**, KUCERA H, WEIDINGER B, HÖLLER W; PÖTTER R:
Ergebnisse der primären HDR- Afterloading- Brachytherapie beim Korpuskarzinom.
Strahlenther Onkol. (1995); 171 (4): 195-201
- 68. KNOCKE T**, KUCERA H, WEIDINGER B, HÖLLER W, PÖTTER R:
Primary treatment of endometrial carcinoma with high-dose-rate brachytherapy: results of 12 years of experience with 280 patients.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1997); 37 (2): 359-365
- 69. KUCERA H**:
The value of and indications for radiotherapy in endometrial carcinoma.
Strahlenther Onkol. (1991); 167 (7): 381-386
- 70. KUCERA H**, VAVRA N:
Ein Risiko-Score für das operierte Endometriumkarzinom und seine Bedeutung für die adjuvante Strahlentherapie.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde (1991); 51: 798-805
- 71. KUCERA H**, VAVRA N, WEGHAUPT K:
Zum Wert der alleinigen Bestrahlung des allgemein inoperablen Endometriumkarzinoms mittels High-Dose-Rate-Iridium-192.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde (1990); 50 (8): 610-613
- 72. KUCERA H**, VAVRA N, WEGHAUPT K:
Benefit of external irradiation in pathologic stage I endometrial carcinoma: a prospective clinical trial of 605 patients who received postoperative vaginal irradiation and additional pelvic irradiation in the presence of unfavorable prognostic factors.
Gynecol Oncol (1990); 38: 99- 104
- 73. KUCERA H**, VAVRA N, WEGHAUPT K:
Zum Wert der postoperativen Bestrahlung beim Endometriumkarzinom im pathohistologischen Stadium I.
Geburtsh. u. Frauenheilk. (1989); 49: 618-624

74. KUCERA H, WEGHAUPT K:

Die Behandlung des inoperablen Endometriumkarzinoms mittels intracavitärer High- dose- rate- Iridium Bestrahlung.

Strahlenther Onkol. (1988); 164 (9): 508-514

75. KUCERA H, WEGHAUPT K:

Die postoperative Bestrahlung des Carcinoma corporis uteri mit der Iridium- Afterloading- Technik.

Strahlenther Onkol. (1988); 164 (9): 501-507

76. KUCERA H, KNOCKE T, KUCERA E, PÖTTER R:

Treatment of endometrial carcinoma with high-dose-rate brachytherapy alone in medically inoperable stage I patients.

Acta Obstet Gynecol Scand (1998); 77(10): 1008-1012

77. KUKURA V, MARKULIN-GRGIC L, SANTEK F, ZOVKO G, CIGLAR S, VALETIC:

Postoperative radiotherapy in stage I endometrial adenocarcinoma.

Eur J Gynaecol Oncol (2004); 25 (3): 343-346

78. KUPELIAN P, EIFEL P, TORNOS C, BURKE T, DELCLOS L, OSWALD M:

Treatment of endometrial carcinoma with radiation therapy alone.

Int J Radiat Oncol Biol Phys (1993); 27 (4): 817-824

79. KUTEN A, GRIGSBY P, PEREZ C, FINEBERG B, GARCIA D, SIMPSON J:

Results of radiotherapy in recurrent endometrial carcinoma: a retrospective analysis of 51 patients.

Int J Radiat Oncol Biol Phys (1989); 17 (1): 29-34

80. LABASTIDA R, DEXEUS S, FABREGAS R, TRESSERRA F, FERNANDEZ A:

Endometrial cancer : factors effecting survival.

Eur J Gynaecol Oncol (2003); 24 (5): 381-383

81. LARSON D, COPELAND L, GALLAGER H, KONG J, WHARTON J, STRINGER C:

Stage II endometrial carcinoma. Results and complications of a combined radiotherapeutic- surgical approach.

Cancer (1988); 61 (8): 1528-1534

82. LEHOCZKY O, BOSZE P, UNGAR L, TÖTTÖSSY B:

Stage I endometrial carcinoma: treatment of nonoperable patients with intracavitary radiation therapy alone.

Gynecol Oncol (1991); 43 (3): 211-216

83. LELLE R, MORLEY G, PETERS W:

The role of vaginal hysterectomy in the treatment of endometrial carcinoma.

Int J Gynecol Cancer (1994); 4 (5): 342-347

84. LYBEERT M, VAN PUTTEN W, BRÖLMANN H, COEBERGH J:

Postoperative radiotherapy for endometrial carcinoma stage I. Wide variation in referral patterns but no effect on long-term survival in a retrospective study in the Southeast Netherlands. Eur J Cancer (1998); 34 (4): 586-590

85. LYBEERT M, VAN PUTTEN W, RIBOT J, CROMMELIN M:

Endometrial carcinoma: high dose- rate brachytherapy in combination with external irradiation; a multivariate analysis of relapses.

Radiother Oncol (1989); 16 (4): 245-252

86. MacLEOD C, FOWLER A, DUVAL P, D'COSTA I, DALRYMPLE C, FIRTH I, ELLIOTT P, ATKINSON K, CARTER J:

High-dose-rate brachytherapy alone post- hysterectomy for endometrial cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys (1998); 42 (5): 1033-1039

87. MAGGINO T, ROMAGNOLO C, LANDONI F, et al:

An analysis of approaches to the management of endometrial cancer in North America: A CTF study. Gynecol Oncol (1998); 68: 274-279

88. MARIANI A, WEBB M, KEENEY G, HADDOCK M, CALORI G, PODRATZ K:

Low-risk corpus cancer: Is lymphadenectomy or radiotherapy necessary?

Am J Obstet Gynecol (2000); 182 (6): 1506-1519

89. McCORMICK T, CARDENES H, RANDALL M:

Early stage endometrial cancer: is intravaginal radiation therapy alone sufficient therapy?

Brachytherapy (2002); 1(2): 61-65

- 90. McMEEKIN D, LASHBROOK D, GOLD M, JOHNSON G, WALKER J, MANNEL R:**
Analysis of FIGO stage IIIc Endometrial cancer patients.
Gynecol Oncol (2001); 81: 273-278
- 91. MICKE O, BRUNS F, HALEK G, SCHÄFER U, SCHUCK A, WILLICH N:**
Langzeitergebnisse der postoperativen Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms im Stadium I.
Strahlenther Onkol (2003); 179 (11): 729-736
- 92. MORROW C, BUNDY B, KURMAN R, CREASMAN W, HELLER P, HOMESLEY H, GRAHAM J:**
Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study.
Gynecol Oncol (1991); 40 (1): 55-65
- 93. MUNDT A, MURPHY K, ROTMENSCH J, WAGGONER S, YAMADA D, CONNELL P:**
Surgery and postoperative radiation therapy in FIGO stage IIIc endometrial carcinoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2001); 50 (5): 1154-1160
- 94. MUNDT A, WAGGONER S, YAMADA D, ROTMENSCH J, CONNELL P:**
Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma.
Gynecol Oncol (2000); 79 (1): 79-85
- 95. NAUMANN R, HIGGINS R, HALL J:**
The use of adjuvant radiation therapy by members of the society of gynecologic oncologists.
Gynecol Oncol (1999); 75: 4-9
- 96. NELSON G, RANDALL M, SUTTON G, MOORE D, HURTEAU J, LOOK K:**
FIGO stage IIIc endometrial carcinoma with metastases confined to pelvic lymph nodes: Analysis of treatment outcomes, prognostic variables, and failure patterns following adjuvant radiation therapy.
Gynecol Oncol (1999); 75: 211-214
- 97. NG T, PERRIN L, NICKLIN J, CHEUK R, CRANDON A:**
Local recurrence in high-risk node-negative stage I endometrial carcinoma treated with postoperative vaginal vault brachytherapy.
Gynecol Oncol (2000); 79: 490-494
- 98. NG T, PERRIN L, NICKLIN J, CHEUK R, CRANDON A:**
Postoperative vaginal vault brachytherapy for node-negative stage II (occult) endometrial carcinoma.
Gynecol Oncol (2001); 81: 193-195
- 99. NGUYEN C, SOUHAMI L, ROMAN T, CLARK B:**
High-dose-rate brachytherapy as the primary treatment of medically inoperable stage I-II endometrial carcinoma.
Gynecol Oncol (1995); 59: 370-375
- 100. NGUYEN T, PETEREIT D:**
High-dose-rate brachytherapy for medically inoperable stage I endometrial cancer.
Gynecol Oncol (1998); 71: 196-203
- 101. NOYES W, BASTIN K, EDWARDS S, BUCHLER D, STITT J, THOMADSEN B, FOWLER J, KINSELLA T:**
Postoperative vaginal cuff irradiation using high dose rate remote afterloading : a phase II clinical protocol.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1995); 32 (5): 1439-1443
- 102. OBERMAIR A, GERAMOU M, TRIPCONY L, NICKLIN JL, PERRIN L, CRANDON A:**
Peritoneal cytology : impact on disease- free survival in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterus.
Cancer Lett (2001); 164 (1): 105-110
- 103. PETEREIT D, TANNEHILL S, GROSEN E, HARTENBACH E, SCHINK J:** Outpatient vaginal cuff brachytherapy for endometrial cancer.
Int J Gynecol Cancer (1999); 9 (6): 456-462
- 104. PETTERSON F:**
Annual report on the results of treatment in gynecological cancer 1994: Vol.22, Editorial Office, Radiumhemmet, Stockholm
- 105. PFEIDERER A:**
Die Therapie des Endometriumkarzinoms.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 31 (1991): 787-797

106. PATANAPHAN V, SALAZAR O, CHOUGULE P:

What can be expected when radiation therapy becomes the only curative alternative for endometrial cancer.

Cancer (1985); 55 (7): 1462-1467

107. PITSON G, COLGAN T, LEVIN W, LOCKWOOD G, MANCHUL L, MILOSEVIC M, MURPHY J, FYLES A:

Stage II endometrial carcinoma : Prognostic factors and risk classification in 170 patients.

Int J Radiat Oncol Biol Phys (2002); 53 (4): 862-867

108. PODCZASKI E, KAMINSKI P, GURSKI K, MAC NEILL C, STRYKER J, SINGAPURI K, HACKETT T, SOROSKY J, ZAINO R:

Detection and patterns of treatment failure in 300 consecutive cases of "early" endometrial cancer after primary surgery.

Gynecol Oncol (1992); 47: 323-327

109. POTISH R, DUSENBERY K:

Enteric morbidity of postoperative pelvic external beam and brachytherapy for uterine cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys (1990); 18 (5): 1005-1010

110. ROSE P:

Endometrial Carcinoma.

New England J of Medicine (1996), 640-648

111. ROSE P, BAKER S, KERN M, FITZGERALD T, TAK W, REALE F, NELSON B, HUNTER

Primary radiation therapy for endometrial carcinoma: a case controlled study.

Int J Radiat Oncol Biol Phys (1993); 27 (3): 585-590

112. SAINZ DE L CUESTA R, GOFF B, NIKRUI N, FLYNN D, FULLER A:

Postoperative management of patients with stage Ib endometrial carcinoma.

Eur J Gynaec Oncol (1996); 17 (5):338-341

113. SARTORI E, LAFACE B, GADDUCCI A, MAGGINO T, ZOLA P, LANDONI F, ZANAGNOLO V:

Factors influencing survival in endometrial cancer relapsing patients: a Cooperation Task Force (CTF) study.

Int J Gynecol Cancer (2003); 13 (4): 458-465

114. SCHINK J, RADEMAKER A, MILLER D, LURAIN J:

Tumor size in endometrial cancer.

Cancer (1991); 67 (11): 2791-2794

115. SCHMIDT-MATTHIESEN H, HEPP H:

Gynäkologie und Geburtshilfe- Lehrbuch für Studium und Praxis, 9. Auflage, Schattauer 1998: 377-380

116. SCHMIDT-MATTHIESEN H, WULF K-H:

Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe- Allgemeine gynäkologische Onkologie, Urban + Schwarzenberg 1986: 29-32

117. SCHMIDT- MATTHIESEN H, WULF K-H:

Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe- Spezielle gynäkologische Onkologie I, Urban + Schwarzenberg 1986: 232-256

118. SCHORGE J, MOLPUS K, GOODMAN A, NIKRUI N, FULLER A:

The effect of postsurgical therapy on stage III endometrial carcinoma.

Gynecol Oncol (1996); 63: 34-39

119. SCRIBNER D Jr, WALKER J, JOHNSON G, McMEEKIN S, GOLD M, MANNEL R:

Surgical management of early stage endometrial cancer in the elderly: is laparoscopy feasible?

Gynecol Oncol (2001); 83 (3): 563-568

120. SCULLY R, POULSON H, SOBIN L:

International classification and histological typing of female genital tract tumors: 2nd edition, NY; Springer Verlag 1994

121. SEEGENSCHMIEDT M, SAUER R:

Systematik der akuten und chronischen Strahlenfolgen.

Strahlenther Onkol (1993); 169 (2): 83-95

122. SOBIN L, WITTEKIND C:

UICC-TNM classification of malignant tumors. 5. Ed., John Wiley & Sons Inc., NY 1997

123. SOMMER H, WEIDNER N, WÜRSCHMIDT F, ENGEL J:

Radioonkologische Optionen beim Endometriumkarzinom.

Zentralbl Gynäkol (2002); 124(1): 51-57

124. SORBE B, SMEDS A:

Postoperative vaginal irradiation with high dose rate afterloading technique in endometrial carcinoma stage I.

Int J Radiat Oncol Biol Phys (1990); 18 (2): 305-314

125. Statistisches Landesamt Saarland: [http:// www. krebsregister. saarland. de](http://www.krebsregister.saarland.de)

126. STEINER E, EICHER O, SAGEMULLER J, SCHMIDT M, PILCH H, TANNER B, HENGSTLER J, HOFMANN M, KNAPSTEIN P:

Multivariate independent prognostic factors in endometrial carcinoma: a clinicopathologic study in 181 patients: 10 years experience at the department of Obstetrics and Gynecology of the Mainz University.

Int J Gynecol Cancer (2003); 13 (2): 197-203

127. TAGHIAN A, PERNOT M, HOFFSTETTER S, LUPORSI E, BEY P:

Radiation therapy alone for medically inoperable patients with adenocarcinoma of the endometrium.

Int J Radiat Oncol Biol Phys (1988); 15 (5): 1135-1140

128. TAKESHIMA N, NISHIDA H, TABATA T, HIRAI Y, HASUMI K:

Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic factors.

Gynecol Oncol (2001); 82 (3): 470-473

129. TEBEU P, POPOWSKI Y, VERKOOIJEN H, BOUCHARDY C, LUDICKE F, USEL M, MAJOR A:

Positive peritoneal cytology in early- stage endometrial cancer does not influence prognosis.

Br J Cancer (2004); 91 (4): 720-724

130. TERADA K:

Current management of stage I adenocarcinoma of the endometrium.

Hawaii Med J (1999); 58 (7): 188-90

131. TEWARI K, CAPPUCCINI F, BREWSTER W, DI SAIA P, BERMAN M, MANETTA A, PUTHAWALA A, NISAR SYED A, KOHLER M:

Interstitial brachytherapy for vaginal recurrences of endometrial carcinoma.

Gynecol Oncol (1999); 74: 416-422

132. THIGPEN J, BLESSING J, HOMESLEY H, CREASMAN W, SUTTON G:

Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study.

Gynecol Oncol (1989); 33 (1): 68-70

133. TOUBOUL E, BELKACEMI Y, BUFFAT L, DENIAUD-ALEXANDRE E, LEFRANC JP, LHUILLIER P, UZAN S, JANNET D, UZAN M, ANTOINE M, HUART J, GANANSIA V, MILLIEZ J, BLONDON J, HOUSSET M, SCHLIENGER M:

Adenocarcinoma of the endometrium treated with combined irradiation and surgery: study of 437 Patients.

Int J Radiat Oncol Biol Phys (2001); 50 (1): 81-97

134. VARIA M, ROSENMAN J, HALLE J, WALTON L, CURRIE J, FOWLER W:

Primary radiation therapy for medically inoperable patients with endometrial carcinoma- stages I-II.

Int J Radiat Oncol Biol Phys (1987); 13 (1): 11-15

135. VAVRA N, KUCERA H, WEGHAUPT K:

Rezidive des Endometriumkarzinoms im Stadium I: Einfluß von Prognosefaktoren auf das Therapieergebnis.

Geburtshilfe und Frauenheilkunde (1991); 51 (4): 267-271

136. WEISS M, CONNELL P, WAGGONER S, ROTMENSCH J, MUNDT A:

External pelvic radiation therapy in stage Ic endometrial carcinoma.

Obstet Gynecol (1999); 93 (4): 599-602

137. WEISS E, HIRNLE P, ARNOLD-BOFINGER H, HESS C, BAMBERG M:

Adjuvant vaginal high-dose-rate afterloading alone in endometrial carcinoma: Patterns of relapse and side effects following low-dose therapy.

Gynecol Oncol (1998); 71, 72-76

138. WEISS E, HIRNLE P, ARNOLD-BOFINGER H, BAMBERG M:

Therapeutic outcome and relation of acute and late side effects in the adjuvant radiotherapy of endometrial carcinoma stage I and II.

Radioth Oncol (1999); 53: 37-44

139. WEISS E, HIRNLE P, ARNOLD-BOFINGER H, HIRNLE P:

Primäre Strahlentherapie beim Korpuserkarzinom.

Zentralbl Gynakol. (1995); 117(9): 481-485

140. WILSON T, PODRATZ K, GAFFEY T, MALKASIAN G, O'BRIEN P, NAESSENS J:

Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma.

Am J Obstet Gynecol (1990); 162 (2): 418- 426

141. WYLIE J, IRWIN C, PINTILIE M, LEVIN W, MANCHUL L, MILOSEVIC M, FYLES A:

Results of radical radiotherapy for recurrent endometrial cancer.

Gynecol Oncol (2000); 77 (1): 66-72

142. YALMAN D, ÖZSARAN Z, ANACAK Y, KARAKOYUN Ö, OZKÖK S, ÖZSARAN A, HANHAN M, HAYDAROGLU A:

Postoperative radiotherapy in endometrial carcinoma : Analysis of prognostic factors in 440 cases. Eur J Gynaec Oncol (2000); 21 (3): 311-315

8. Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AI-KT	Afterloading- Kontakttherapie, intracavitäre Brachytherapie
BMI	body mass index
Ca	Carcinom
CT	Chemotherapie
CTC	Common Toxicity Criteria
ED	Einzeldosis
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G	Grading- histologische Klassifikation
GHD	Gesamtherddosis
Gy	Gray
HDR- AL	high dose rate- Kontakttherapie
JÜR	Jahresüberlebensrate
komb.	kombiniert
L- und V- Kategorie	Lymphbahninvasion und Blutbahninvasion
LK	Lymphknoten
LNE	Lymphonodektomie
LWK	Lendenwirbelkörper
mds.	mindestens
Med. ÜZ	Mediane Überlebenszeit
MÜZ	Mittlere Überlebenszeit
n	Anzahl
OP	Operation
p- Wert	Wahrscheinlichkeitswert
perk.	perkutan
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
Tab.	Tabelle
TNM	T- Tumorgröße, N-Lymphknotenbefall, M-Metastasen Präfix c= klinisches Stadium, p= pathologisches Stadium
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
vs.	Versus

9. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tab. 1	Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms nach FIGO 1988 und TNM-Klassifikation der UICC 1997
Tab. 2	Klinische Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms nach FIGO 1971 und TNM-Klassifikation der UICC 1980
Tab. 3	Übersicht der Patientencharakteristika
Tab. 4	Tumorlokalisationen
Tab. 5	Tumorstadium nach FIGO 1988
Tab. 6	Beziehung Tumorstadium- Differenzierungsgrad
Tab. 7	Zusammenfassung der Therapieschemata der operierten Patientinnen
Tab. 8	Klinische Stadieneinteilung nach FIGO 1971
Tab. 9	Beziehung klinisches Tumorstadium- Differenzierungsgrad
Tab. 10	Zusammenfassung der Therapieschemata der nicht operierten Patientinnen
Tab. 11	Zuordnung der LNE und der Vaginalmanschettenentfernung zu Tumorstadien
Tab. 12	Bestrahlungsdosen bei postoperativer Brachytherapie
Tab. 13	Bestrahlungsdosen der Teletherapie
Tab. 14	Todesursachen
Tab. 15	Kumulative Überlebensraten des Gesamtkollektivs
Tab. 16	Remissionsraten
Tab. 17	Überlebensraten bezüglich Tumorstatus
Tab. 18	Kumulative Überlebensraten der Altersgruppen
Tab. 19	Überlebensraten der histologischen Subtypen
Tab. 20	Kumulative Überlebensraten bzgl. histopathologischem Malignitätsgrad
Tab. 21	Beziehung Tumorstadium- Differenzierungsgrad (Gesamtkollektiv)
Tab. 22	Kumulative Überlebensraten bzgl. Stadieneinteilung
Tab. 23	Überlebensraten bezüglich Lymphknotenstatus
Tab. 24	Häufigkeit von Lymphknoten- Metastasen vs. Differenzierungsgrad, Infiltrationstiefe, L/V- Kategorie
Tab. 25	Überlebensraten bezüglich Infiltrationstiefe
Tab. 26	Wandinfiltration und Tumorstadium
Tab. 27	Wandinfiltration und Differenzierungsgrad
Tab. 28	Überlebensraten bezüglich Tumorgröße
Tab. 29	Überlebensraten bezüglich L- und V- Klassifikation

Tab. 30	Überlebensraten bezüglich Peritonealzytologie
Tab. 31	Überlebensraten der operierten Patientinnen bzgl. Therapie
Tab. 32	Überlebensraten der nicht operierten Patientinnen bzgl. Therapie
Tab. 33	Überlebensraten bzgl. unterschiedlicher Gesamtherddosen
Tab. 34	Überlebensraten bzgl. unterschiedlicher Gesamtherddosen- Stadieneinteilung
Tab. 35	Akute Nebenwirkungen (CTC- Klassifikation) je Organ und Therapie
Tab. 36	Chronische Nebenwirkungen (Darm)- GHD der Beckenbestrahlung
Tab. 37	Rezidivverhalten
Tab. 38	Metastasenlokalisation (alleinige Metastasierung und gemischte Manifestation)
Tab. 39	Rezidivanalyse bezüglich Bestrahlungsmodus
Tab. 40	Überlebensraten nach Rezidivdiagnose
Tab. 41	Überlebensraten hinsichtlich Rezidivlokalisation
Tab. 42	Stadium, Malignitätsgrad, LK- Status, Lymphgefäß- bzw. Blutgefäßeinbruch bei Patientinnen mit Rezidivbildung
Tab. 43	Univariate/ Multivariate Analyse- Signifikanzen
Tab. 44	Prognose in Abhängigkeit von Tumorstadien- Literaturangaben
Tab. 45	Überlebensraten der FIGO- Stadien II-IV nach postoperativer Bestrahlung- Literaturangaben
Tab. 46	Überblick über Nebenwirkungen bei postoperativer und primärer RT- Literaturangaben

- Abb. 1 Überlebensrate des Gesamtkollektivs nach Kaplan und Meier
- Abb. 2 Überlebensraten der operierten und nicht operierten Patientinnen
- Abb. 3 Überlebensraten operierter Patientinnen hinsichtlich Tumorstatus nach Bestrahlung
- Abb. 4 Überlebensraten nicht operierter Patientinnen hinsichtlich Tumorstatus nach Bestrahlung
- Abb. 5 Altersverteilung der operierten Patientinnen
- Abb. 6 Altersverteilung der nicht operierten Patientinnen
- Abb. 7 Überlebensraten der operierten Patientinnen hinsichtlich Altersgruppen
- Abb. 8 Überlebensraten der nicht operierten Patientinnen hinsichtlich Altersgruppen
- Abb. 9 Histologische Klassifikation (operierte Patientinnen)
- Abb. 10 Histologische Klassifikation (nicht operierte Patientinnen)
- Abb. 11 Überlebensraten der operierten Patientinnen bzgl. histologischer Klassifikation
- Abb. 12 Überlebensraten der nicht operierten Patientinnen bzgl. histologischer Klassifikation
- Abb. 13 Histopathologischer Malignitätsgrad (operierte Patientinnen)
- Abb. 14 Histopathologischer Malignitätsgrad (nicht operierte Patientinnen)
- Abb. 15 Überlebensraten der operierten Patientinnen bzgl. Grading
- Abb. 16 Überlebensraten der nicht operierten Patientinnen bzgl. Grading
- Abb. 17 Stadienverteilung (operierte Patientinnen)
- Abb. 18 Stadienverteilung (nicht operierte Patientinnen)
- Abb. 19 Überlebensraten der operierten Patientinnen hinsichtlich Tumorstadien
- Abb. 20 Überlebensraten der operierten Patientinnen hinsichtlich des Stadiums I
- Abb. 21 Überlebensraten der nicht operierten Patientinnen hinsichtlich klinischer Stadien
- Abb. 22 Überlebensraten hinsichtlich Lymphknotenstatus
- Abb. 23 Überlebensraten bezüglich Wandinfiltration
- Abb. 24 Überlebensraten bezüglich Tumorgroße
- Abb. 25 Überlebensraten bezüglich Blut- und Lymphbahninvasion
- Abb. 26 Überlebensraten bezüglich Peritonealzytologie
- Abb. 27 Überlebensraten bei postoperativer kombinierter Bestrahlung bzgl. GHD
- Abb. 28 Überlebensraten bei postoperativer komb. Bestrahlung bzgl. GHD- Stadium I